

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933.

N° _____

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

160

soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1933

PAR

Nuham COMMISSIONER

Né le 10 Août 1907, à Tgoena (Roumanie)

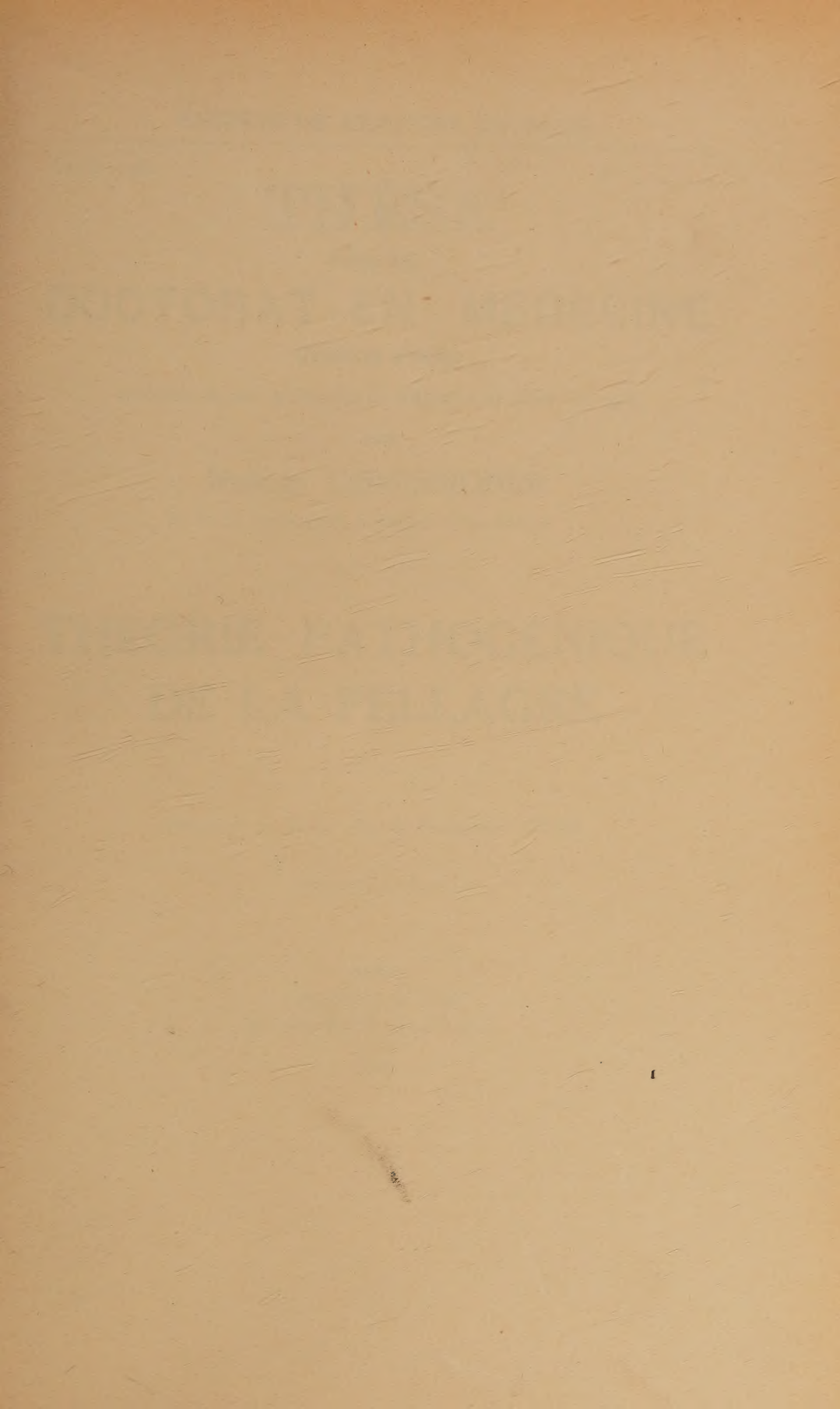
THEORIE PATHOGENIQUE
DE LA PELLAGRE

Président de Thèse : M. le Professeur TANON

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC
26, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE

1933



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933.

N° _____

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1933

PAR

Nuham COMMISSIONER

Né le 10 Août 1907, à Tgocna (Roumanie)

THEORIE PATHOGENIQUE
DE LA PELLAGRE

Président de Thèse : M. le Professeur TANON

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC
26, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE

1933

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	{ DELMET
	{ CUNEO
	{ FJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J. L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT.....	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD.....	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.

MM.	
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.....	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHT	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SÉZARY.....	Dermatologie et syphili-
VALLERY-RADOT	(graphie.
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUBESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS APPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETERER	Histologie
ZIMMERN	Physique

IV. — Agrégés chargés du cours de clinique annexe à titre permanent

MM	
ABRAMI.....	Clinique médicale.
CHIRAY.....	Clinique médicale.
DEBRE.....	Clinique médicale.
DUVOIR.....	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.....	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.....	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
NETZER.....	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire ..

FREY
CHAILLEY-BERT
LEDOUX-LEBARD
WEIL-HALLÉ

Chargé du cours de chirurgie orthopé-
dique chez l'adulte pour les accidentés du
travail, les mutilés de guerre et les infir-
mes adultes.

Stomatologie.
Éducation physique.
Radiologie clinique.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE LEO COMMISSIONA

Docteur U. S. A.

Avec mes remerciements et ma reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour moi.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

En remerciement de son accueil et de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES MAÎTRES

WIDAL (*in memoriam*)

SICARD (*in memoriam*)

ET ABRAMI

*Ils étaient les maîtres dont j'ai recueilli
chaque jour le fruit de leur enseignement,
si vivant, si clair, si animé.*

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR
RÉBECCA

*Qu'une mort prématurée enleva trop tôt à
notre affection.*

A MES CHERS PARENTS

*A qui il m'est impossible d'exprimer tous
les sentiments d'amour filial et de reconnaissance
que j'éprouve pour eux.*

A MON FRÈRE JEAN COMMISSIONA

A MA SŒUR FANNY

A MON FRÈRE ADOLF

A MES BELLES-SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

Témoignage de mon affection pour eux.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

M. le professeur Tanon de la Faculté de Médecine de Paris a bien voulu nous conseiller de faire notre thèse sur : « La théorie pathogénique de la pellagre » et nous dire au cours d'une conversation son opinion sur cette question qui est loin d'être élucidée ; d'après notre cher maître le professeur Tanon la théorie toxique ou toxico-infectieuse est la seule admissible pour expliquer la cause de la pellagre, mais il est probable ou possible que la théorie de l'avitaminose explique aussi la pathogénie de la maladie.

Nous avons eu l'occasion, d'autre part, d'observer l'année dernière un cas de pellagre, dans notre pays, et nous nous sommes demandé bien des fois, depuis, à quoi était due cette maladie. Nous savions que la maladie devenait de plus en plus rare et nous avons pris quelques notes sur notre malade ; aujourd'hui aidé de ces quelques notes et du souvenir du vieux pellagreur, alité dans un hôpital de campagne nous pouvons rédiger notre observation personnelle.

OBSERVATION PERSONNELLE

(recueillie à l'hôpital de Tgocna-Roumanie)

Il s'agit d'un vieux paysan, âgé de 60-65 ans, qui est venu se faire hospitaliser pendant le mois de Juin, pour des troubles gastro-intestinaux et surtout nerveux : il a toujours travaillé dans les champs — l'agriculture est l'occupation presque exclusive du paysan roumain, — se nourrissait de bouillies de farine de maïs, analogue à la « polenta » des paysans italiens, nourriture journalière, sinon exclusive, en tout cas essentielle, du paysan roumain ; la « mamaliga » (bouillie de farine de maïs) est pour lui ce qu'est le pain pour l'habitant de la ville en Roumanie. Mais disons-le aussi, que si le maïs est la céréale préférée, elle s'associe avec des habitudes d'alcoolisme ; et le malade que nous avons eu l'occasion de voir était un éthylique invétéré ; il en avait des signes : tremblements, cauchemars, douleurs gastriques, qui ne laissaient pas de doute, d'ailleurs lui-même affirmait, qu'il avait l'habitude de boire de l'alcool.

Peut-être la nourriture de notre malade était-elle insuffisante, qualitativement surtout, il était un paysan pauvre, mais le paysan le plus pauvre en Roumanie, peut se procurer la « mamaliga » et pour ceux qui sont comme lui, le maïs et l'alcool « constituent » la nourriture journalière.

Le malade nous disait qu'il était très fatigué — et comme il répondait d'une voix monotone, d'un air lassé, on pouvait s'en apercevoir — qu'il se sentait malade, il se croyait même incurable, (c'était un hypochondriaque) ; il y avait chez lui de la fatigue et de l'irritabilité à la fois.

La maladie a commencé il ya deux ans, il sentit ses forces décroître progressivement, finalement il ne pouvait plus continuer son travail aux champs ; aussi devint-il de plus en plus triste, ne trouvant aucun goût à la vie et on se demandait s'il n'allait pas se suicider.

Son appétit, nous a-t-il dit, avait diminué, il présentait encore de la diarrhée et de l'amaigrissement.

A l'examen : faciès pâle, jaunâtre, exprimant de l'inquiétude, regard triste, sur la face dorsale des mains jusqu'aux poignets on remarquait que la peau était brune, pigmentée, craquelée, comme si elle commençait à se desquamer.

Sur la face antérieure du thorax, nous avons vu aussi une large plaque pigmentée.

La pigmentation des mains et du thorax ne s'accompagnait d'aucune sensation de brûlure, ou toute autre sensation subjective.

Il y avait chez notre malade — *d'une part* : des

signes certains de pellagre et surtout la triade symptomatique de la maladie était typique, en effet, il présentait :

1° les lésions tégumentaires : la pigmentation brunâtre, desquamative, qui est la caractéristique de la pellagre.

2° les signes nerveux : hypochondrie, irritabilité, fatigue, tristesse.

3° les signes gastro-intestinaux : la diarrhée.

D'autre part, il existait chez lui des signes d'intoxication éthylique, mais ces signes peuvent faire partie du tableau clinique de la pellagre, comme nous admettons possible que certains signes que nous avons pensé dus à la pellagre peuvent être causés par l'intoxication éthylique. (Nous n'avons pas eu l'occasion de faire un examen plus complet de notre malade.

En ce qui est du diagnostic, nous étions certain, et nous n'avons pas pensé à une autre affection, qu'à la pellagre. Notre malade était un pellagreux, les symptômes typiques s'associaient chez lui, avec les prédispositions classiques de la maladie : la nutrition maïdique, l'éthylisme, la vie agricole, l'insuffisance alimentaire, le soleil, pour qu'ils ne laissent aucun doute sur notre diagnostic. Aussi, cette observation personnelle, recueillie dans un vieil hô-

pital, où toute la clientèle hospitalière est faite de paysans roumains nous permettra de faire quelques réflexions sur la pathogénie de la pellagre.

*
* *

D'abord disons-le tout de suite, que si notre observation ne peut pas faire la preuve, que la pellagre est une intoxication (comme nous l'admettons) elle est comme toutes les observations sur la pellagre, discutable, et j'estime que l'intoxication maïdique de notre malade est à envisager et à admettre.

Nous admettons qu'il s'agit dans la pellagre d'une intoxication, précisément d'une intoxication alimentaire :

a — soit que : les toxines qui la produisent, se forment dans la graine du maïs avarié, sous l'influence des champignons parasites du maïs,

b — soit que : les toxines proviennent de la décomposition de la zéïne, et sont des toxines propres au maïs, et les champignons parasites ne sont pour rien dans leur formation.

c — soit que : les toxines aient une autre origine que celle du maïs consommé, dans une autre céréale par exemple, ou un autre aliment.

Il s'agit donc pour nous dans la pellagre, d'une

intoxication alimentaire, cette intoxication est responsable de tous les symptômes de la maladie. Aussi nous voulons croire et admettre que cette intoxication est la cause de la symptomatologie clinique de la pellagre, et que cette symptomatologie traduit un *dysfonctionnement ou un déséquilibre endocrino-vago-sympathique*.

Pour nous, la pigmentation de la peau, la dépression psychique et physique, l'hypochondrie, l'irritabilité, la diarrhée, l'anorexie, signes qui constituent le tableau clinique de la pellagre, sont des signes qui traduisent : *un déséquilibre endocrino-vago-sympathique*, ce déséquilibre étant déterminé par l'intoxication.

Et, le facteur toxique, que nous admettons, comme cause de la pellagre, est accepté par toutes les théories que nous allons envisager au cours de ce travail.

Ainsi Volpino, admet l'intoxication comme cause de la pellagre, la théorie parasitaire de Ceni, n'est qu'une théorie toxique, car il affirme que ce sont les toxines, des spores d'*aspergillus* localisés dans les viscères, qui produisent la maladie, la théorie de Tizzoni est plutôt une toxi-infection due à un *streptobacillus pellagrae*. Nicolas pense aussi qu'il s'agit d'une intoxication dans la pellagre et le professeur Gougerot se rattache à la théorie solaire tout en admettant un facteur toxique endogène et

exogène, qui sensibilise l'organisme à l'action du soleil ; même le professeur Mouriquand parle en 1926 des diéto-toxiques, et envisage que certaines substances deviennent toxiques à l'occasion d'une déficience alimentaire, quoique ces substances dans les conditions normales soient inoffensives. Il s'agirait dans la pellagre, par exemple, d'un pouvoir toxique du maïs, effet toxique déterminé par la carence alimentaire, par la nutrition insuffisante, que beaucoup d'auteurs considèrent parmi les facteurs principaux de la pellagre.

Récemment (1931) encore, Ibrahim Sabry considère la maladie comme une intoxication par un principe : *la dioxyphénylalanine*.

Par conséquent, la pellagre est une intoxication, et une théorie toxique est seule admissible, aussi bien qu'une théorie toxi-infectieuse, du fait de la ressemblance, des symptômes de la pellagre avec les signes des maladies infectieuses, et des auteurs ont cru avoir trouvé un agent infectieux. Mais il est possible que l'avitaminose, c'est-à-dire un manque d'une « vitamine antipellagreuse » dans le maïs décortiqué, ainsi qu'une carence en acides aminés, interviennent aussi dans l'origine de la maladie, et que les causes prédisposantes ne soient pas sans avoir leur importance, leur rôle, dans la pathogénie de la pellagre.

EXPOSÉ HISTORIQUE DES THÉORIES PATHOGÉNIQUES DE LA PELLAGRE

Nous divisons l'exposé chronologique des théories pathogéniques de la pellagre qui ont été émises en deux parties :

1° De 1735-1912 c'est-à-dire à partir de la première description exacte de la pellagre, de Casal.

2° De 1912-1932, c'est-à-dire la période qui commence avec les travaux de Funk :

1° *Période de 1735-1912* : pendant cette période les théories les plus diverses ont été formulées au sujet de ce mal mystérieux qu'est la pellagre :

Frapolli fait remonter à 1578 les premiers cas observés de cette maladie, il l'identifie avec la *Pellarella*, et lui attribue l'insolation comme cause.

Astruc et *Gherardini* regardent plutôt la *pellarella* comme une manifestation syphilitique.

En 1700, *Ramazzini*, dans son *Traité des maladies des artisans*, parle dans les termes suivants du Mal de *Padrone*, affection très fréquente sur les

deux rives du Pô : « De la même cause, mauvaise nourriture, naissent les coliques et l'affection hypochondriaque que les paysans appelle Mal del Padrone, parce qu'elle a quelques caractères de la passion hystérique ».

En 1735, Gaspar del Casal, donne la première description exacte de la pellagre, sous le nom de « mal de la rosa » et il laisse entrevoir, la nourriture, comme cause de la maladie.

En 1751, Della Bona, émettait une opinion qui faisait de la pellagre une variété de lèpre.

En 1781, Albera, écrit un « Traité sur la maladie de l'insolation du printemps » vulgairement appelée pellagre.

En 1796, Strambio, avait émis vaguement l'hypothèse, d'une consommation excessive d'aliments féculents et sucrés.

En 1806, Marzari, croit, que la pellagre est due au maïs consommé avant sa maturité.

En 1856, Lussana et Frua, proposèrent la théorie d'après laquelle la cause de la pellagre était un défaut de réparation neuro-musculaire, par suite d'une alimentation trop pauvre en protéiques, telle qu'un régime à base de maïs.

En 1860, Lândouzy, étudie la pellagre sporadique, il nie l'étiologie maïdique, et il croit que la misère, seule, doit être mise en cause.

En 1861, Vacca, émet l'idée que la pellagre est

aggravée si, à l'usage constant du maïs comme nourriture, vient s'ajouter la suppression du vin dans le régime.

En 1870, Balardini, admet que la pellagre était due à un champignon parasite, le verdet, qui se développe sur les graines de maïs gâté.

En 1871, Lombroso, attribue la maladie à une intoxication par un alcaloïde formé dans la graine du maïs, nommé pellagrozéine, comparable aux ptomaines découvertes par Selmi.

En 1880, Schilling, au Congrès de Gênes, accuse le paludisme, d'exercer une influence directe sur la genèse de la pellagre.

En 1900 ; Babès, considère la maladie, comme une intoxication par les toxines qui se trouvent dans le maïs gâté, ces toxines déterminant la formation des substances antitoxiques dans le sang des pellagres, guéris.

En 1905, Raubitschek, prétendit l'existence dans le maïs d'une substance spéciale toxique, capable de déterminer chez l'homme des accidents, mais seulement en présence de la lumière solaire.

En 1908, Nicolas et Jambon, admettent que la pellagre est une intoxication, que l'action du soleil est inconstante, sur la formation de l'érythème, et donnent une importance prédominante à d'autres facteurs comme cause de la maladie ; tels que :

l'insuffisance alimentaire, l'éthylisme, la dépression psychique.

En 1910, Sambon, croyait que la pellagre était une maladie parasitaire, transmise par un protozoaire, lequel se trouvait inoculé dans le sang par l'intermédiaire d'un insecte suceur.

En 1910, Tizzoni, fit de la pellagre une maladie contagieuse déterminée par un microorganisme, le streptobacillus pellagrae.

2° *Période de 1912-1932* : elle commence avec les travaux de Funk sur la vitamine et depuis des expériences nombreuses furent faites pour prouver que la pellagre est une *maladie d'origine alimentaire*, et les recherches continuent encore pour trouver parmi les composants d'un régime complet, celui ou ceux dont l'absence pouvait expliquer les troubles de la maladie (expériences de Goldberger en Amérique, Weill et Mouriquand en France ; Chittenden et Underhill, Chick et Hume).

En 1912, Deeks classe la pellagre dans le groupe des maladies de la nutrition ; pour lui, la maladie serait une auto-intoxication, due, non pas exclusivement à l'abus du maïs, mais à l'ingestion abondante de toute céréale, ou de tout aliment féculent, avec du sucre de canne, dans un climat chaud où il se produit une forte diminution de l'activité métabolique.

En 1912, Funk, considère la pellagre comme une avitaminose et il croit que les vitamines indispensables à l'organisme sont accumulées, dans la partie la plus externe du grain ; la mouture détruit cette partie de la graine, l'aliment reste dépourvu des substances nécessaires pour l'organisme, et la maladie fait son apparition.

En 1918, Mc Collum, Simmonds, Parsons, prétendent que la pellagre est due à une carence mixte dans le régime de 3 principes alimentaires : vitamines A, éléments minéraux, substances protéiques.

En 1920, Goldberger, Wheeler, W. F. Tanner, à la suite de leurs expériences concluent que la pellagre est due à la carence de tous les acides aminés et que la carence des vitamines ou celle d'éléments minéraux, n'intervient pas comme cause de l'érythème de la pellagre.

En 1923, Mme Randoïn, admet aussi la carence en acides aminés comme cause de la pellagre, mais elle affirme qu'il existe à côté de ce facteur principal, des facteurs accessoires qui jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie, ce sont : une ration trop riche en hydrates de carbone, une carence d'une ou plusieurs vitamines (A principalement) une carence de certains minéraux.

En 1926, Mouriquand, présente à l'Académie des Sciences son syndrome pellagreu expérimental.

tal et considère la maladie comme une carence de substances minimales diverses : albuminoïdes, sels minéraux, facteur hydro et liposoluble.

En 1928, Djemil Saïd soutient la théorie de la carence mixte, et croit qu'il s'agit aussi, d'une biavitaminose A + B à la fois.

En 1929, Gougerot, admet la théorie photodynamique, il considère la pellagre comme une intoxication endogène et exogène dont les toxines sont photosensibilisatrices de l'organisme à l'action solaire, mais n'exclut pas le facteur avitaminose ou celui d'un déséquilibre alimentaire.

Enfin en 1931, Ibrahim Sabry, croit que la pellagre est une toxémie et admet que la toxine est la : dioxyphénylalanine.

Théorie de l'aplastie neuro-musculaire de Lussana :

La théorie de l'aplastie neuro-musculaire a été formulée par Filippo, par Lussana et Frua, en 1856, et par l'école d'Albertoni. Elle admet que la pellagre est la conséquence d'un défaut de réparation plastique spécialement neuro-musculaire de l'organisme, mais la maladie serait causée en réalité par l'alimentation insuffisante représentée dans la plupart des cas par une alimentation maïdique. (Aussi croyons-nous que la désignation d'aplastie neuro-musculaire n'a aucune signification pathogénique).

Cependant la pellagre pourrait, exceptionnellement, se rencontrer chez des individus qui bien que ne mangeant pas de maïs, se trouvent dans les mêmes conditions d'alimentation insuffisante.

L'insuffisance alimentaire maïdique tient :

1° à la qualité de l'élément azote : c'est à-dire, l'azote que le maïs contient suffirait au bilan alimentaire physiologique, mais il ne semble pas que cet azote (la zéïne) se trouve dans la céréale, avec une constitution chimique capable d'assurer le mé-

tabolisme de cette substance, si nécessaire à l'organisme.

Nous verrons plus loin, en effet, en traitant la théorie carencielle, que l'azote est presque entièrement contenu dans la zéïne, matière albuminoïde, qui ne contient pas ou presque pas les acides aminés si nécessaires à la nutrition de l'organisme : le glyocolle, la lysine, la cystine, le tryptophane.

2° à la *quantité de l'élément azote* : la zéïne est une substance peu digestible, et pour introduire dans l'organisme une quantité d'azote suffisante, il faut consommer une grande quantité de la céréale, par conséquent la nutrition maïdique normale, apporte une quantité insuffisante d'azote.

Toutefois cette théorie n'explique pas les deux faits suivants :

1° Dans certaines contrées, où il existe une misère extrême (donc alimentation insuffisante) la pellagre est inconnue ;

2° Parmi tous les individus qui vivent dans les mêmes conditions d'insuffisance alimentaire, dans les mêmes contrées, les uns contractent la maladie, les autres ne la contractent pas.

Il est certain donc que bien d'autres facteurs doivent agir et compléter la théorie de Lussana. insuffisante pour les deux raisons que nous avons

mentionnées, pour expliquer la pathogénie de la pellagre.

Cette théorie est complétée surtout, par la théorie moderne de la carence, dont nous allons faire la description plus loin.

La dénomination de théorie « aplastie neuromusculaire » qui nous l'avons dit plus haut n'a aucune signification pathogénique, puisque d'après Lussana la maladie est due en réalité à une insuffisance alimentaire maïdique ou non maïdique, nous rappelle bien d'autres « aplasties » de la pellagre, que celles du système nerveux et musculaire. Plus récemment, le Professeur Parhon a montré qu'il existe dans la pellagre, un processus de désagrégation des tissus, comparable à celui qu'on observe dans la vieillesse, et c'est à cette désagrégation tissulaire que Ornstein attribue l'hypercholestérinémie qu'il a trouvée chez des pellagres. C'est encore à la fonte des tissus des pellagres associée avec la dénutrition et l'intoxication de la maladie que Balilif, Rennescu et Reznic, attribuent les variations anormales entre les globulines et les albumines du sérum des pellagres, l'augmentation de l'urée et des chlorures, du sang.

Le fait que dans la pellagre, la peau devient pigmentée est sans doute pour Babès, en rapport avec le manque de lipoides déterminé par la destruction des capsules surrénales et entraînant une

insuffisance du système chromaffine (Karczag, Joseph).

Les caractères du sang pellagreu de Ballif et Reznic tient pour certains auteurs à un déséquilibre endocrinien, et les observations de Parhon ont montré des lésions pluriglandulaires.

En 1902, Cormas, dans sa thèse considère la pellagre comme une dystrophie profonde de l'organisme, dystrophie relevant probablement d'altérations de grosses glandes, comme le foie, le rein, le pancréas, la rate, qui deviennent ainsi incapables de s'opposer aux pullulations microbiennes ou de lutter contre les poisons qui peuvent se trouver dans l'organisme, pour les détruire ou pour les éliminer et ont pour résultat de déterminer une auto-intoxication avec prédilection marquée pour le système nerveux, le tube digestif et la peau.

Ces faits nous ont été suggérés par le terme « aplastie neuro-musculaire » et peuvent nous entraîner dans des considérations anatomo-pathologiques et physiologiques-pathologiques de la pellagre extrêmement intéressantes.

Théorie toxico-zéïste :

Nous divisons la théorie toxico-zéïste en deux parties :

A. La théorie toxico-zéïste, pour laquelle l'intoxication est déterminée par des toxines qui se forment dans le maïs avarié, sous l'influence des champignons divers (pour laquelle nous proposons le terme : intoxication saprophyto-zéïque).

B. La théorie toxico-zéïste, qui admet l'existence de poisons véritables propres au maïs, (pour laquelle nous proposons le terme : intoxication zéïno-zéïque).

*
* *

A. *Intoxication due à des toxines formées dans le maïs avarié sous l'influence de champignons divers :*

La théorie toxico-zéïste, qui admet que la pellagre est l'effet d'une intoxication par des poisons

qui se forment dans la graine du *maïs avarié*, sous l'influence des micro-organismes, qui parasitent sur la graine, et qui ne sont pas pathogènes par eux-mêmes a été émise par Balardini, Roussel. mais son succès est surtout lié à l'œuvre de C. Lombroso; elle a été combattue par Hameau, et par Bouchard surtout.

Balardini admet l'existence d'un champignon, le verdet ou « verdérame » nommé encore *sporisorium maïdis* par Cesati, qui bien que se trouvant rarement dans la graine, est la cause de l'intoxication. Leplat et Gaillard par leurs expériences démontrèrent que l'injection d'une culture de *sporisorium maïdis* est inoffensive, quand on use de certaines précautions de technique.

Roussel décrit la pellagre comme une maladie toxique, ayant son étiologie dans le maïs, dont l'évolution et les degrés sont déterminés par la répétition des intoxications qui la produisent. Mais bien que Roussel admettait le verdet, il admettait encore un autre facteur en disant : « un des principaux défauts des théories existantes est de ne tenir compte des conditions intrinsèques ou vitales ».

Costallat a cherché à prouver que la pellagre était sujette à des exacerbations ou à des rémissions dans sa fréquence et son intensité, suivant que la ré-

colte de maïs de l'année précédente, avait été détériorée ou respectée par le verdet.

Lombroso en 1870, a émis la théorie que la pellagre est produite par des produits toxiques, analogues aux alcaloïdes l'agent nocif dans le maïs gâté est une substance chimique, formée aux dépens de la graine du maïs, sous l'influence d'un processus fermentatif dont un champignon est la cause (*aspergillus glaucus*). Aidé du chimiste Erba, il isola du maïs altéré une substance toxique qu'il appela « pellagrozéine », mais les plus chauds partisans de sa théorie déclarent qu'il n'est pas encore prouvé que ce soit là le véritable poison pellagrogène, parce que ses actions pharmacodynamiques ne sont pas tout à fait analogues aux symptômes de la pellagre. Ce poison, dans les expériences sur les animaux, produit des mouvements cloniques, et paraît devenir narcotique et paralysant. Brugnatelli et Tizoni ont trouvé dans le maïs altéré *un autre* alcaloïde qui aurait des propriétés tétanisantes.

Sur *les animaux*, Lombroso a obtenu chez les poules nourries avec du maïs avarié par le verdet, de la diarrhée, la chute des plumes, de la perte de poids, de la contracture des extrémités et finalement la mort. Ces expériences ne sont pas très probantes, parce qu'en nourrissant des animaux avec n'importe quelle moisissure, il n'est pas difficile de leur donner de la diarrhée et de les faire succomber.

Sur l'homme, Lombroso en traitant 12 hommes avec une teinture de maïs gâté, a observé, sur dix d'entre eux des troubles qu'on rencontre chez les pellagres : anorexie, nausées, diarrhée, érythème, démangeaisons, palpitations, mydriase, asthénie. Mais cette expérience ne peut pas être non plus considérée comme probante.

Des auteurs rapprochent à ces expériences de Lombroso, c'est-à-dire aux phénomènes d'intoxication aiguë par les alcaloïdes, les faits suivants :

1° Les phénomènes d'intoxication par l'alcaloïde, ne semblent pas avoir l'identité, qu'on voudrait exiger avec ceux de la pellagre.

2° Il n'est pas difficile de produire des phénomènes d'intoxication avec de l'alcool dans lequel on a fait macérer du blé ou d'autres céréales altérées et couvertes de moisissures, de même qu'avec des céréales et du pain de bonne qualité.

3° Enfin, les substances alcaloïdes existent dans le maïs non altéré et dans les autres céréales (Ciotto).

Grawitz, croyait avoir démontré que l'*aspergillus glaucus*, par une culture accommodative, pouvait acquérir des propriétés infectieuses, mais ses expériences furent démontrées fausses par Gaffki, puis par Schultz dans le laboratoire de Koch

En 1900, Babès et Mlle E. Manicatide, préparaient avec le maïs sain et gâté, des extraits; ces

produits ont des effets *toxiques*, et par leur injection au cobaye, les auteurs auraient reproduit quelques symptômes analogues à la pellagre humaine : inappétence, diarrhée, faiblesse générale, paralysie, contracture, chute de poils. Ils ont constaté d'autre part, qu'il se forme dans le sang des pellagreaux une *substance* qui a pour action de supprimer l'action toxique du maïs altéré ; l'injection simultanée à des lapins de sérum de pellagreaux guéris et de produits toxiques retirés du maïs, serait innocente. Voici la conclusion des auteurs : « il se forme dans le sang des pellagreaux une substance qui a la propriété de supprimer l'action toxique de l'extrait du maïs altéré. Cette substance peut être retrouvée dans le sérum sanguin des pellagreaux améliorés ou guéris. Elle possède des caractères spécifiques agissant sur des extraits toxiques du maïs gâté provenant des régions pellagreaux tandis que les autres sérums expérimentés (sérum normal, sérum antidiphthérique) n'ont pas cette action. Il faut en conclure que le maïs, surtout le maïs gâté, renferme une substance toxique qui produit la pellagre, et qui agit d'une manière spécifique, déterminant la formation de substances antitoxiques dans l'organisme des pellagreaux » (Babès, *in* Bull. de l'Académie de Médecine, 1900).

Nicolas et Jambon incriminent l'altération des *aliments* par *aspergillus*, et l'alimentation défec-

tueuse, comme causes de l'intoxication de la maladie, qui trouve dans les facteurs prédisposants comme l'éthylisme, la dépression psychique, un terrain favorable.

D'après Ceni, Antonini, Gosio, Ferrati, di Pietro, la cause de la pellagre résiderait dans les toxines paralysantes ou tétanisantes élaborées par le *penicilium glaucum* ; qui se développe dans le maïs avarié ou dans d'autres *aliments*. Gosio, affirme que ces toxines seraient des phénols acides.

Nous avons vu au cours de cet exposé que les auteurs admettent un champignon toujours un autre, ainsi Balardini le verdet, Lombroso l'*aspergillus glaucus*, Ceni et Gosio le *penicilium*, citons parmi les autres auteurs :

Deckenbach, en Allemagne, a trouvé le maïs parasité par un *oospora verticilloïdes* dont le rôle serait semblable à celui de l'ergot dans la gangrène.

Garovaglio, a trouvé dans le maïs le *sporotrichum maïdi*, et

Majocchi, une bactérie nommée par lui *bactérium maïdis* et enfin bien d'autres chercheurs ont trouvé un champignon qui n'est jamais le même ; on a signalé par exemple :

— Le *Rhizopus Nigricans* d'Ehrenberg ;

— Le *Mucor Stolonifer* de Dubarry ;

— L'*Eurotium aspergillus glaucus* ;

— L'*Aspergillus fumigatus* et *flavescens* de Ceni ;

— L'*Ustilago maydis* de Pavi.

— L'action de tous ces champignons se borne, en présence de l'humidité, à décomposer les éléments de la graine en alcaloïdes, comme Lombroso le pensait.

Cette théorie qui admet l'intoxication par les toxines du maïs avarié, élaborées par la présence d'un champignon sur la graine, a rencontré tant de faveur, que c'est sur elle que se fonde la législation actuelle contre la pellagre, et la lutte contre cette maladie en tous pays. A l'appui de cette théorie, on allègue que :

1° la pellagre se manifeste seulement dans les régions où l'alimentation est maïdique.

2° la pellagre se manifeste dans les régions où les logis sont humides,

3° la répartition de la maladie est en rapport avec les marchés d'où provient l'approvisionnement de maïs avarié,

4° dans les régions où l'inspection du maïs a été pratiquée avec soin, il y a eu toujours une évidente diminution des cas de la maladie.

Il semble toutefois, que ces fondements ne sont pas extrêmement solides, la pellagre se manifeste

chez des personnes qui ne consomment pas de maïs, dans les régions où le maïs n'est pas cultivé, et tous les arguments de la théorie que nous avons énumérés ne se réalisent pas.

*
**

B. *Intoxication due à des toxines propres au maïs*

La théorie toxico-zéiste, qui admet que la pellagre est due à l'intoxication par des toxines propres au maïs, considère que ces toxines dérivent de la décomposition de la zéïne et ne sont pas élaborés par des champignons, parasites de la graine du maïs. Aussi nous avons séparé cette théorie de la précédente dans un chapitre à part.

Cette théorie reconnaît son origine dans les études de Zuntz, Bezzola, Szumowski, Baglioni.

Zuntz, a mis en évidence l'existence de principes toxiques dans le maïs, en administrant du maïs à des animaux, il a vu se produire des modifications importantes des échanges respiratoires.

Bezzola, Baglioni, Szumowski, ont observé de graves lésions et même la mort chez les animaux auxquels ils administraient une alimentation surtout maïdique.

De Giava, affirme que des chiens sains, nourris avec une bouillie de Maïs sain, ont présenté, au

bout d'un certain temps, des lésions anatomiques de la maladie. Il aurait obtenu les mêmes résultats en injectant à d'autres chiens une toxine obtenue par la culture du bacillus coli dans un bouillon de maïs. En effet, cet auteur admettait une *théorie mixte* d'après laquelle la pellagre est due à un empoisonnement par la toxine du bactérium coli, dont la virulence se trouve exaltée par la nutrition maïdique.

Lo Monaco, a trouvé dans la graine du maïs une substance toxique, qui dérive de la décomposition de la zéïne, la phénylalanine. Il est possible que la *phénylalanine* de Lo Monaco soit la substance toxico-fluorescente, sensibilisant l'organisme à l'action des rayons solaires et par conséquent la cause de lésions tégumentaires, aussi bien que d'autres symptômes de la pellagre.

Tout dernièrement, en 1931, Ibrahim Sabry, admet que la pellagre est une *toxémie*, il rapporte la toxine de la pellagre à une : *dioxyphénylalanine* ; pour lui la toxine pellagreuse est aussi en rapport avec la pigmentation pellagreuse, cette toxine est aussi la substance-mère du pigment et il conclut : « que la toxine pellagreuse et la substance-mère du pigment ne sont pas dissemblables » (il essaie le traitement de la pellagre par le thiosulfate).

! *
* *

Nous voulons parler en dernier de la théorie de

Volpino. *Volpino* est convaincu que la pellagre est une intoxication, mais il envisage autrement qu'une vraie intoxication la pathogénie de la pellagre. Il dit qu'il s'agit dans cette maladie d'un état d'hypersensibilité pour l'ingestion maïdique, qu'il se forme dans l'organisme un état spécial d'hypersensibilité pour le maïs, qui n'appartient pas à l'intoxication, qui n'est pas de la vraie anaphylaxie mais qui est intermédiaire entre l'une et l'autre. Il a signalé aussi une réaction à la *pellagrogénine*, c'est-à-dire à une substance particulière que l'auteur a extraite tant du maïs avarié que du maïs sain. Cette substance inoculée à petites doses sous la peau des pellagres, donnerait lieu à des réactions considérables (fièvre élevée, délire) qui ne se produiraient pas chez des sujets sains, mais d'après les recherches d'autres auteurs (Cesa, Bianchi) les résultats de cette méthode sont, incertains et contradictoires.

Théorie infectieuse

Les partisans d'une infection s'appuyent sur la ressemblance des symptômes généraux de la pellagre avec ceux des maladies infectieuses comme : la céphalée, la courbature, l'arthralgie. Certains auteurs soulignent l'analogie avec la syphilis, (et déjà Astruc et Gherardini regardent la pellarella comme une manifestation syphilitique) ; et ils considèrent les myélites, les polynévrites, les diverses lésions systématisées de la moelle, les dépressions mentales et les folies qui ont leurs similaires avec celles de la pellagre. D'autre part, tout comme dans la syphilis on a cherché à appliquer les méthodes biologiques pour la solution du problème-diagnostic ; la réaction de Wassermann a donné des résultats incertains et contradictoires, on n'a pas eu de meilleurs résultats d'ailleurs avec les recherches faites par la méthode de la déviation du complément ou de la précipitation au moyen d'antigènes divers, soupçonnés d'être la cause étiologique de la maladie. L'examen du sang des malades qui présentent la

pellagre accuse une augmentation de mononucléaires comme le sang des malades atteint de syphilis, de paludisme.

Hameau a observé que les brebis gardées par des pellagreaux étaient frappées d'un érythème semblable, émis l'opinion que la maladie était due à la transmission d'un virus de ces animaux à l'homme.

Sambon n'admettait pas la contagion, et il abrite sous son propre toit une jeune pellagreuse, une cuisinière, sans craindre la contagion. Il affirme aussi que les nourrices pellagreaux, ne contaminent jamais leurs enfants.

Lavinder, avait signalé que dans les hôpitaux, le personnel ne contracte jamais la maladie.

Martinez dit dans sa thèse, en 1911, qu'au Yucatan, les habitants des campagnes vivent dans des demeures composées d'une seule pièce, dans cette pièce unique, père, mère, enfants vivent dans la plus complète promiscuité ; malgré ces conditions, il arrive que lorsqu'un membre est atteint de la pellagre, il demeure seul à souffrir de la maladie et ne contamine jamais ses proches.

Goldberger et ses collaborateurs tentèrent de contracter eux-mêmes la maladie, en s'inoculant du sang de pellagreaux, ou en s'administrant des produits de sécrétions naso-pharyngées et des croûtes provenant des lésions de pellagreaux ; leur nourri-

ture restant satisfaisante, ces essais ne donnèrent aucun résultat.

Francis, a donné à manger à des singes, des tissus de pellagreuX et il a inoculé à ces animaux des tissus de ces malades, sans pouvoir produire la maladie.

Mc Collum, *Simmonds*, *Parsons*, ayant expérimenté sur des rats, avaient prétendu que la pellagre est due à une insuffisance, dans le régime de trois principes alimentaires ; vitamines A, éléments minéraux, substances protéiques, de plus, la présence d'un agent infectieux, est indispensable.

Djemil Saïd déclare : « pendant une année durant laquelle nous avons soigné des pellagreuX dans les mêmes salles que d'autres malades nous n'avons été témoins d'aucune contagion ». Cet auteur affirme aussi que l'existence parfois sur les membres inférieurs des plaques symétriques pellagreuXes, où les sensibilités thermique, tactile, douloureuse, sont dissociées, tout à fait comme c'est le cas dans l'infection Hensenienne faisait considérer la pellagre comme une maladie infectieuse et avec tort pour lui, car le bérubéri et le scorbut, maladies *purement carencielles*, n'en présentent pas moins de pareilles analogies avec n'importe quelle infection. *Della Bona*, allait plus loin encore et il faisait de la pellagre, une variété de la lèpre.

Susman croit que la pellagre est déterminée

par une *anaérobie* qu'il a trouvée dans le sang des pellagreaux.

Tizzoni, affirme que la maladie est causée par un micro-organisme : le *strepto-bacillus-pellagrae*, qui se trouve dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des malades.

Harris, à la suite de ses expériences, admet un *virus filtrant*. Il a injecté le produit obtenu avec des tissus des diverses parties du corps des pellagreaux, qui ont été mélangées avec des parties égales de solutions salines normales, et après filtration dans le filtre Berkefeld, par voie sous-cutanée, intraveineuse et intracrânienne, à des singes (*Macacus Rhesus*).

Trois animaux parmi ceux qui ont été inoculés présentèrent les principaux signes de la pellagre, et il conclut que la cause de la maladie est un virus *filtrant* ou un micro-organisme qui passe à travers le filtre Berkefeld. Francis, ayant expérimenté aussi sur les singes (*Macacus Rhesus*) n'a pas trouvé des résultats analogues.

Théorie parasitaire

Les théories parasitaires émises au cours de ces dernières années sont assez nombreuses, et ont été accueillies avec beaucoup de faveur. Elles trouvent en général leurs fondements dans l'épidémiologie de la pellagre et aussi dans l'évolution de la maladie avec ses rémittences et ses réveils caractéristiques en rapport avec des saisons déterminées. De toute façon, on ne peut pas dire aujourd'hui que la preuve de la nature parasitaire de la pellagre a été faite. Bien que les constatations de quelques observateurs tendent à établir l'existence des foyers de diffusion de la maladie par l'intermédiaire d'un insecte, les tentatives d'inoculation directe, d'individu à individu, même celles très nombreuses faites dans ces dernières années par les savants américains, chez les animaux, ont jusqu'ici échoué, et l'on n'a aucune preuve que la pellagre soit, directement ou après passage dans un hôte intermédiaire, transmissible d'homme à homme. Les arguments sur lesquels reposent en général les théories parasitaires sont des arguments indirects. Les théories qui attribuent

une étiologie parasitaire à la pellagre sont celles de Ceni, Tizzoni, Sambon, Long, Alessandrini.

1°) Ceni affirme que la pellagre serait essentiellement une affection *aspergillaire* ; les spores provenant de l'intestin, se localiseraient dans les organes, et abandonneraient dans la circulation les toxiques pellagrogènes. La plus grande diffusion et la plus grande virulence des *aspergillus* correspondraient aux saisons où il y a recrudescence de la pellagre, et aux années où la maladie est plus répandue.

2°) Tizzoni affirme que la pellagre est due à un micro-organisme spécial, qui se trouve dans l'intestin, dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien. Ce micro-organisme que Tizzoni a appelé *strepto-bacillus pellagrae*, mais qu'il tend à considérer comme un champignon supérieur à développement pléomorphique, se présente tantôt comme un diplocoque, tantôt comme un bacille court, tantôt comme un coccus. Il se dispose sur les milieux nutritifs, en filaments longs ou courts, en couples ou en amas, donnant des cultures de type profondément différent, qui, selon Tizzoni, correspondent à des degrés divers de virulence du germe. Ce micro-organisme pourrait être isolé aussi du maïs avarié, et résisterait à des hautes températures. Il est pathogène pour le cobaye, et détermine une infec-

tion chronique à tableau caractérisé surtout par des hémorragies. Le sérum du sang des pellagreaux possède, d'après Tizzoni, un pouvoir agglutinant sur le micro-organisme en question, ce pouvoir pouvant se manifester jusqu'à la dilution de 1 m. 100. Ce pouvoir agglutinant n'est cependant pas constant. En dehors des doutes que soulève l'identité des formes multiples isolées par Tizzoni, la présence d'un micro-organisme dans le sang des pellagreaux, bien qu'ayant été confirmée par certains auteurs, a été contredite par un plus grand nombre.

Il y a encore contre les vues de Tizzoni l'inconstance des réactions spécifiques d'immunité, ensuite le fait que le tableau morbide obtenu par lui chez les animaux en expérience ne peut être comparé sans discussion à la pellagre.

3°) *Sambon* soutient que la pellagre est une maladie parasitaire (à protozoaire) parce que :

a) elle présente la périodicité dans son évolution qui est la caractéristique des maladies parasitaires ;

b) ses symptômes réapparaissent, même après suppression de l'alimentation maïdique ;

c) ses symptômes la rapprocheraient, encore, des maladies parasitaires ;

d) le traitement par l'atoxyl, le 606, dans la pellagre, donne des résultats favorables.

Sambon soutient de plus que la pellagre est une maladie propagée par un insecte hématophage, et plus précisément par un simuliidé.

La pellagre ne se présente pas, en effet, comme une maladie transmissible par contact direct, et par conséquent, il est facile de penser à un insecte transmetteur.

Le simuliidé a la même distribution topographique que la pellagre, il se trouve à l'état d'insecte parfait aux saisons où la maladie sévit ; en outre, on ne le rencontre qu'à la campagne et seulement « par exception » dans les habitations, ceci expliquerait pourquoi la maladie reste localisée aux districts ruraux et ne frappe d'habitude que les cultivateurs et les ouvriers des champs.

Il faut ajouter à cela que les simuliidés sont vecteurs des maladies du bétail. Les observations qui plaident en faveur de l'existence d'un insecte transmetteur, ne fréquentant pas les habitations, sont celles que l'on a faites dans certaines localités où l'on a constaté que, seuls les membres de la famille passant plusieurs heures de la journée, au dehors, contractent la maladie.

La théorie de Sambon n'est qu'une simple hypothèse, en particulier, il semble que la distribution topographique des simuliidés ne corresponde pas à celle de la pellagre.

En 1911, *Martinez*, se rattache à la théorie de

Sambon, il conclut dans sa thèse que la pellagre est une maladie parasitaire transmise par des simuliés.

En 1920, *Bory* publie deux cas de pellagre, qu'il a observés ; il est partisan d'une théorie éclectique ; trouble alimentaire, et contagion probable, le premier ne pouvant agir qu'en rendant le second efficace. Il se demande si un germe supposé de la pellagre n'a pas été véhiculé par un hôte intermédiaire et inoculé à ses malades.

Enfin, plus récemment, *Jennings* et *King*, ont étudié de nombreux insectes, sans avoir obtenu aucun résultat. La mouche de table a été incriminée par eux comme agent transmetteur possible de la maladie, mais la commission *Thompson-McFaddou* n'a pas pu trouver la maladie sur des singes mordus par des mouches qui ont été en contact avec les pellagres.

4° *Long* admet que la pellagre est déterminée par une *amibe*, parasite de l'intestin, qui attaquerait l'intestin même, et faciliterait ainsi l'absorption des toxines.

5°) *Alessandrini* soutient que la maladie est en relation avec les eaux potables, elle aurait pour agent étiologique une *filaire*. Il est à noter qu'*Alessandrini* lui-même a abandonné cette hypothèse, pour admettre l'idée que la pellagre est déterminée

par la silice colloïdale qui se trouve dans certaines eaux.

Cette hypothèse trouve peu d'arguments en sa faveur dans l'épidémiologie, et, d'autre part, la pellagre s'étend sur certaines régions à sol nettement calcaire, tandis qu'elle est absente en d'autres régions où l'on boit des eaux silicieuses.

6°) *Perroncito* a décrit dans la peau érythémateuse des pellagreaux des formes protozoaires qui s'y présentent avec une certaine constance, mais il n'affirme pas qu'elles soient en rapport avec les causes de la maladie.

Les théories parasitaires énoncées jusqu'à aujourd'hui sur la pellagre sont de simples hypothèses. Une commission ministérielle italienne présidée par *Lustig*, (élue pour les examiner, est arrivée à cette même conclusion, après les recherches les plus minutieuses.

Théorie photodynamique

L'observation populaire, qui, toujours et partout, précède l'observation médicale, ne pouvait manquer de reconnaître les caractères de la maladie et l'influence sur son évolution des rayons de soleil printanier. D'où son nom de pellagre (peau malade) et de *mal del sol*, celui-ci plus familier aux paysans lombards. C'est qu'en effet, la peau malade, le *coup de soleil*, l'érythème, la brûlure du dos des mains qui se développe aussi sur les autres « *parties découvertes* » sur le bout du nez et le menton, constitue un signe spécifique ; la première manifestation de la pellagre, manifestation isolée pendant plus ou moins longtemps. *Le repos à l'ombre fait bientôt disparaître ces accidents* lorsqu'ils sont de date récente. Le retour au soleil les rappelle et l'ombre les amende de moins en moins. *A la fin de l'été* ou en son milieu, alors que les rayons chimiques, les rayons *actiniques* du soleil seraient moins actifs et moins nombreux ; que les rayons caloriques l'emporteraient, ou dès les premiers jours de l'automne, tout s'apaise. L'hiver, où le soleil brille si peu et si

mal, la santé semble revenue. Dès le printemps le jeune soleil récupère son énergie. Son spectre est riche en radiations *actiniques*, de radiations à courte longueur d'onde et à vibrations ou ondulations de plus en plus rapides, suivant que ces ondes sont plus courtes. Les plus actives sont précisément les plus rapides et les plus courtes, celles qui, dans le spectre, voisinent le violet et le dépassent. Alors, parallèlement, le *coup de soleil* reparaît, s'atténuant après le repos à l'ombre mais de moins en moins à mesure que la maladie vieillit.

Si, en effet, l'action du jeune soleil du printemps, plus riche en rayons actiniques que le soleil déjà déclinant qui suit le solstice d'été, sur le développement de la pellagre n'est pas plus discutable que n'est l'action des rayons de Roentgen, rayons actiniques artificiels, sur le développement du cancer des radiologues, nous ignorons totalement si ces rayons sont par eux-mêmes les agents pathogènes *déterminants* ou seulement secondaires et favorisants de ces deux maladies.

S'agit-il d'une sensibilisation à la lumière solaire, d'une lumino-sensibilisation, dont tous les accidents de la maladie ne seraient que les suites de plus en plus aggravées par des sensibilisations saisonnières renouvelées ?

Le soleil, que l'on ne peut pas décemment accuser d'introduire une *albuminoïde anaphylactisan-*

te dans l'organisme, n'y détermine-t-ill point une modification de ses albumines qui les sensibilise à ses actions ultérieures ?

Le fait de sa guérison apparente au cours de l'automne et de l'hiver ne peut-il faire considérer la pellagre comme une maladie allergisante ? Après cette court introduction pour montrer le rapport, plutôt le parallélisme existant entre l'évolution de la pellagre et l'action du soleil printanier, nous abordons la théorie photodynamique.

D'après les théories récentes, la cause de la pellagre devrait être recherchée dans des graisses, des lipoides et des substances colorées fluorescentes, présentes dans le maïs, qui agiraient comme sensibilisatrices de l'organisme à la lumière solaire, déterminant des lésions d'origine photodynamique.

Déjà, en 1771, Fapolli déclare : « *Insolatio est causa unica (pellagrae)* » et cette opinion s'est maintenue jusqu'à nos jours. En 1842, les expériences de Spinola, de Wedding, et de Hausmann sur la maladie produite chez des animaux domestiques blancs, nourris avec du sarrasin (*Polygonum fagopyrum*) et exposés au soleil (*le phagopyrisme*) ont donné une base expérimentale pour expliquer l'étiologie de la maladie, par l'ingestion des substances fluorescentes du sarrasin et leur localisation dans la peau. Chez les animaux foncés, le pigment de la peau empêche les rayons solaires actifs d'arriver

à ces substances et de les décomposer en substances toxiques, tandis que, chez les animaux blancs, ces rayons peuvent exercer leur action nuisible qui se manifeste sous forme d'inflammation de symptômes nerveux, et digestifs souvent mortels. On peut extraire ces substances du sarrasin qui devient inoffensif, tandis que l'extrait alcoolique est devenu fluorescent et toxique, produisant la même maladie que la plante.

Raubitschek, *Aschoff*, *Lode*, et *Horbaczewski*, en appliquant indépendamment, et à peu près en même temps, ces expériences à l'étiologie de la pellagre ont trouvé également que les animaux de laboratoire, souris, rats, cobayes blancs nourris de maïs sain ou avarié, de préférence avarié et exposé au soleil tombent malades et meurent, tandis que les souris, les rats gris et les cobayes colorés résistent aux rayons solaires. Les souris malades, gardées à l'obscurité, guérissent. En traitant le maïs avec de l'alcool bouillant, il perd le pouvoir de sensibiliser les souris blanches, tandis que l'huile fluorescente extraite, conserve cette qualité.

Cependant, *Umnus* a vu que le même maïs blanc ou le maïs dont l'huile colorée a été éliminée, produit, chez ces animaux, une maladie analogue quoique chronique, mais sans lésions de la peau.

Raubitschek et *Aschoff*, et la plupart des pellagrologues ont essayé d'appliquer ces expériences à l'étiologie de la pellagre, en affirmant que la *pellagre est produite par l'action des rayons solaires sur une substance fluorescente de provenance maïdique*.

a) *La substance fluorescente :*

Avant les recherches de *Jobling* et *Arnold* on se demandait quel en est l'agent, la substance fluorescente, à moins qu'on ne mettait pas en cause la *phénylalanine* dénoncée par *Lo Monaco*.

Des recherches de *Jobling* et *Arnold*, il ressort que les hyphomycètes de *Lombroso*, peuvent être, dans l'intestin, générateur d'*hématoporphyrine*. Ces auteurs ont isolé dans les matières fécales des pellagreaux, un fungus qui avait des propriétés photodynamiques, et qui était l'*aspergillus glaucus*.

Des extraits de ces fungus ont été injectés à des souris ; lorsque les souris étaient exposées à la lumière, ils ont observé qu'elle présentaient de l'œdème, de l'érythème des oreilles, ainsi que l'œdème des paupières, de même la gangrène des oreilles se développait lorsque l'inoculation et l'exposition à la lumière continuait journellement.

However, *Meyer-Betz*, se sont sensibilisés eux-mêmes à l'hématoporphyrine, ils ont présenté de

l'œdème, de l'érythème de la face, du cou, des mains, lorsqu'ils se sont exposés au soleil, ainsi sont-ils restés sensibilisés, pendant six semaines.

L'hémato — ou la phyllaporphyrine, représentent d'ailleurs des constituants ou des produits fermentatifs de nombre de microphytes.

Fischer et *Niemann* ont extrait de *Penecilliosis clavaceformis* une micoporphyrine.

Sullivan, affirme que l'urine des pellagreuX contiendrait de l'indol-éthylamine, preuve de putréfactions intestinales considérables. Cette argumentation, a contre elle, l'absence de toute modification du sang au cours de la maladie. *Turner*, ne trouve pas de l'hématoporphyrine dans le sérum des pellagreuX. Cependant, *Douglas M. Gay*, et de *Monroë* qui ont chimiquement traité les grains de maïs, de sarrasin, prouvent que les extraits alcooliques obtenus par eux sont fluorescents.

La question de ces substances fluorescentes, de ces photocalyseurs, a été sujet de discussion, dans une séance toute récente de la Société médicale des hôpitaux de Paris, à propos, d'un cas de pellagre avec paraplégie que MM. le Professeur *Guillain*, *P. Mollaret* et *Jean Lereboullet* viennent de présenter : (Bull. et mém. Soc. médicale des hôpitaux de Paris, Avril 1931) : « Il nous paraît rationnel d'admettre — disent les auteurs — que notre malade a été photosensibilisé soit par un produit alimentaire,

soit par un corps toxique, et que telle fut l'origine de son syndrome pellagroïde. Nous ne croyons pas que des cuti-réactions avec les corps photodynamiques connus (éosine, fluorescéine, hématorphyrine, acridine) puissent nous donner des précisions ».

b) *Le pigment de la pellagre :*

Nous avons montré quelle est la substance photosensibilante, l'agent photocatalyseur, de la pigmentation pellagreuse il nous reste à dire quelques mots du pigment de la pellagre. Le pigment se présente tout d'abord, comme un prépigment ou une substance mère du pigment, incolore, qui sous l'influence de l'oxygène, se transforme en pigment. Furth et Schneider, supposent qu'il s'agit de tyrosine qui par une espèce de fermentation par la tyrosinase, se transforme en mélanine. De même, certains amino-acides, et notamment, le tryptophane, peuvent se changer par oxydation, en mélanine.

Ibrahim Sabry croit que la toxine pellagreuse la : dioxyphénylalanine et la substance mère du pigment sont semblables.

Le pigment de la pellagre présente les caractères de la mélanine, par la résistance et l'insolubilité dans les dissolvants usités, par la réduction et la précipitation de sels d'argent, d'or, par l'acide osmique. Il se trouve, dans la couche basale de l'épi-

derme et dans les parties superficielles du derme. La pigmentation de la pellagre est probablement effectuée par l'intermédiaire des photocatalyseurs dont nous avons déjà parlé.

c) Pigment et lipoides :

Il existe un rapport entre le pigment et les lipoides dans la peau pellagreuse. Dans la peau normale, les auteurs ont constaté, la présence des lipoides, qui ont un rôle dans la migration des pigments. Le surplus du pigment formé dans la peau est en partie dissous dans le lipoides, et transporté par le chemin lymphatique dans les ganglions lymphatiques superficiels où l'on peut l'identifier.

Dans la pellagre, comme dans la maladie d'Addison, la peau devient pigmentée, cela est sans doute en rapport avec le manque de lipoides, déterminé par la destruction des capsules surrénales. En effet, on a pu constater que les capsules surrénales des pellagres sont toujours hyperpigmentée et pauvres en lipoides et le fait entraîne une insuffisance du système chromaffine.

Que faut-il conclure, après les expériences et les affirmations des auteurs qui veulent que la pellagre soit déterminée par l'action des rayons solaires sur une substance fluorescente de provenance

maïdique qui, d'après les recherches de Jobling et Arnold, est l'hématoporphyrine ?

Nous rappelons les expériences de Roubitschek dans lesquelles les animaux blancs nourris de maïs avarié tombent malades ; les souris malades guérissent à l'obscurité ; les expériences de Jobling et Arnold ; enfin celles de However et Meyer-Betz sur eux-mêmes. Si les résultats de ces auteurs peuvent être certains, il existe toutefois bien des faits qui sont en contradiction avec la théorie photodynamique.

1° Des animaux domestiques blancs se nourrissant de maïs, supportent les rayons solaires, sans tomber malades (chevaux, bœufs, moutons, oiseaux, etc...).

2° Les races humaines à la peau foncée (tziganes, arabes, nègres), malgré leur peau foncée contractent la pellagre.

3° Des prisonniers, des malades alités pour d'autres maladies, tombent souvent pellagreaux, sans être exposés au soleil.

Nous allons maintenant donner les opinions des autres chercheurs sur cette théorie solaire :

Bouchard était partisan de la théorie solaire : pour lui, non seulement l'érythème est commandé par les radiations solaires (rayons ultra-violets),

mais les symptômes digestifs, nerveux, oculaires, asthéniques, sont aggravés par l'exposition au soleil. Mais il admet aussi, que le facteur de débilité de l'organisme, un état cachectique, intervient.

Nicolas, Jambon, en 1908, accordent au soleil un rôle minime et inconstant pour les motifs suivants :

1° Ils ont observé l'érythème de la pellagre, sur les régions recouvertes par le vêtement, sur le bras, tronc, à la plante des pieds, à la vulve, et non seulement sur les parties découvertes comme il est classique de trouver l'érythème.

2° L'érythème peut apparaître aussi en hiver, et sur des malades qui ne s'exposent pas au soleil.

3° L'érythème cutané peut être déterminé par une toute autre irritation extérieure : froid, vent, humidité, et non uniquement par le soleil.

Babes en 1923 : admet que l'action directe des rayons solaires ne produit que les manifestations tégumentaires de la pellagre, et seulement chez les personnes atteintes de pellagre.

Cluver a voulu combiner les deux théories photodynamique et carencielle : il fait des expériences sur deux groupes de prisonniers avec un régime carencé de la vitamine G. ainsi il a vu dans le groupe de prisonniers exposé au soleil l'apparition de la dermatose, tandis que ceux restés à l'ombre ne présentaient aucun symptôme de la maladie.

Smith conclut aussi dans son article : « The influence of solar rays on metabolism » publié dans « Archives of Internal Medicine » que la pathogénie de la pellagre s'explique par une combinaison de deux théories : celle de la carence en protéines (acides aminés) et celle de l'influence des rayons solaires.

Lecoq pense que les érythèmes de la pellagre sont des symptômes secondaires. Il lui semble que les troubles digestifs favorisent le passage dans le sang de substances fluorescentes sensibilisantes, qu'on a caractérisées dans le maïs, en particulier, comme aussi dans d'autres plantes. L'insolation suffirait à déclencher les lésions érythémateuses.

Gougerot admet que la théorie solaire explique le déclenchement de l'érythème, par un coup de soleil et l'apparition dès le printemps, l'évolution pendant les mois ensoleillés, la guérison pendant l'hiver, le parallélisme entre les aggravations et les expositions au soleil, les récurrences lorsque les malades se réexposent au soleil, la localisation aux régions insolées avec un bord net séparant l'érythème, des parties couvertes restées indemnes (« gant » pellagreux, triangle du décolleté, etc.).

Le professeur *Gougerot* admet trois théories qui peuvent se combiner :

1° *Intoxication endogène et exogène* encore in-

connue, dont certains poisons sont photosensibilisateurs.

2° *Sensibilisation à la lumière* : le pellagreu est sensibilisé à la lumière, la lumière produisant dans la peau des substances toxiques qui, se résorbant peu à peu, sensibilisent l'organisme prédisposé à cette sensibilisation par des causes multiples ; lorsque le soleil produit de nouvelles substances toxiques, localement dans les parties insolées, ces substances nocives, en se résorbant, agissent comme une deuxième injection d'antigène chez un anaphylactisé. La prédisposition est réalisée par : l'alimentation exclusive par un hydrocarbure tel que le maïs, par le déséquilibre alimentaire, par un défaut de vitamine, c'est pourquoi l'amélioration du régime a souvent une heureuse influence.

3° *Transformation de toxiques latents en toxiques actifs par la lumière* :

Sous l'influence de la lumière, les poisons des diverses intoxications deviendraient plus toxiques.

Ainsi, le Professeur Gougerot pense se rapprocher des idées de Nicolas qui considérait la pellagre comme une intoxication, mais en admettant que l'érythème pellagreu, est une localisation de l'action solaire, il accorde un rôle plus important au soleil que celui que lui accordait Nicolas.

APERÇU SUR LES VITAMINES

Définition des vitamines :

Les vitamines sont des substances encore indéterminées chimiquement et physiquement, dont l'organisme animal est incapable de faire la synthèse et qui possèdent les propriétés reconnues dans certaines fractions de « l'indéterminé alimentaire », fractions qui, à des doses minimes, de l'ordre du millième du poids de la ration quotidienne, sont indispensables à l'accomplissement des phénomènes vitaux pendant l'état adulte ou au cours du développement de l'organisme et dont l'absence détermine des troubles caractéristiques de la nutrition.

D'après Funk, les vitamines semblent renfermer un noyau azoté. Botazzi, pense que dans « le concept encore obscur des vitamines, certains acides aminés et leurs dérivés décarboxylés interviennent pour une part importante ».

Röhmnn, a été plus loin, car il nie complètement l'existence des vitamines. Pour lui, les maladies de déficience relèveraient d'une alimentation incomplète ; les vitamines ne sont que des substances complémentaires qu'il faut ajouter à la ration protéique lorsque celle-ci se compose de protéines incomplètes. Les « corps complémentaires » sont

ceux qui, ajoutés à des protéines incomplètes, les rendent aptes à produire la croissance.

Pour Röhmman, les vitamines trouvées dans le son du riz, dans l'embryon du blé, ne sont que des acides aminés indispensables. Tout se réduit pour lui, dans les « maladies de déficience » à un *manque des acides aminés* (tryptophane, lysine, etc...) La graine décortiquée a besoin « d'albumines supplémentaires », or, celles-ci se retrouvent dans les couches périphériques de l'endosperme enlevées par le blutage ; le son fournit donc les « corps complémentaires » de la graine.

Aussi Röhmman dit que la levure autolysée, employée comme source de vitamine B renferme en abondance des bases puriques et pyrimidiques, de l'arginine, de l'histidine ; l'histidine, la choline de la levure sont les véritables « corps complémentaires » des albumines déficientes du riz décortiqué.

Nature et mode d'action des vitamines :

1° On les a souvent comparées à des ferments (Weill et Mouriquand) Funk s'élève contre une pareille assimilation ; il fait remarquer que la destruction complète des vitamines se fait à plus haute température que celle des ferments : Schäffer insiste sur ce fait que les vitamines sont peut-être des catalyseurs, mais qu'elles ne sont certainement pas des ferments. Du reste, Weill et Mouriquand n'attachent

à la dénomination de substances ferments aucune signification concernant la nature de ces substances.

2° McCollum fait remarquer qu'on ne peut pas identifier les vitamines avec les hormones comme le veut Lumière. On a dit qu'elles étaient des excitants de la sécrétion glandulaire et on les a comparées à la sécrétine ; ces effets seraient accessoires et dus à la présence d'histamine, de tyramine.

3° Elles apportent parfois une certaine quantité de protéines, mais celles-ci sont certainement insuffisantes à expliquer leur action.

On conclura : que les vitamines ont une *action spécifique*, la quantité infime de substances connues (protéines, sels minéraux) qu'elles apportent dans la ration ne pouvant expliquer leurs effets thérapeutiques.

Cette action peut être considérée sous deux aspects :

a) les vitamines agiraient comme métabolites directement utilisables et indispensables au bon fonctionnement cellulaire ;

b) elles seraient de véritables agents catalyseurs.

McCarrison admet : que cette action complexe intervient dans la régulation de la sécrétion des glandes vasculaires, sanguines et digestives, et dans

le maintien de la nutrition normale du système nerveux.

Hopkins dit que le métabolisme général serait influencé par les vitamines ; celles-ci permettant une meilleure utilisation de l'énergie. Les vitamines sont fournies par les végétaux : ceux-ci peuvent-ils en faire la synthèse (Auximones de Bottomley et Mockeridge ?) les bactéries « symbiotiques » dans l'organisme humain peuvent-elles synthétiser ces vitamines (Portier et Bierry).

*
* *

Aperçu sur les vitamines hydrosolubles du « groupe B »

Depuis plusieurs années, les auteurs disent « les vitamines B » ; les uns pensant qu'il existe deux facteurs distincts, d'autres affirment qu'il faut reconnaître 3 ou 4 vitamines hydrosolubles dans le groupe B.

I. Le « bios » de Wildiers :

En 1901, Wildiers désigne sous le nom de « bios » un élément indispensable pour la croissance de la levure, *c'était une vitamine avant la lettre.*

II. La « vitamine » de Funk :

Eiymen établit le premier en 1897, que les pigeons, les canards, nourris exclusivement de riz décortiqué et poli, contractent une maladie plus ou moins comparable au béribéri humain, la polynévrite aviaire. L'addition de son ou de polissures de riz à la ration suffit à guérir ou à prévenir cette maladie.

Funk, en 1911, essaie d'en isoler le principe actif, à partir des *extraits de ce son* dont l'action a été démontrée comme curative. En 1912 il donne le nom de « vitamine » à une substance qu'il réussit à faire cristalliser, et qu'il a retrouvée dans la levure de bière, substance voisine des bases puriques ou pyrimidiques.

III. Le « facteur hydrosoluble B » de Mc Collum ;

Il y a lieu de signaler que si, les pigeons traités par les vitamines de Funk voient leurs symptômes polynévritiques s'amender, la *survie est extrêmement courte* (4-6 jours). C'est alors que Mc Collum et Davis, en 1915, reconnaissent l'existence de 2 facteurs indispensables à la croissance et à l'entretien de l'animal. L'un est soluble dans les matières grasses, l'autre soluble dans l'eau ; le principe liposoluble est le facteur A », le principe hydrosoluble

le « facteur B » ; qui se trouve dans la *levure de bière, le son de riz*.

Donc Mc Collum admet l'existence d'un facteur « hydrosoluble B » indispensable pour la croissance. On est amené ainsi à confondre le facteur B « de croissance » et le facteur « antinévrétique » mais en 1916, Mc Collum et la plupart des auteurs, admettent que la « vitamine antinévrétique » de Funk est identique au « facteur hydrosoluble B » de Mc Collum, les deux ne sont qu'une seule et même substance la « *vitamine B* ».

IV. La « *vitamine B* » envisagée comme un complexe, renfermant notamment une vitamine antinévrétique distincte :

Les substances de Funk, jouissent de propriétés antinévritiques, mais elles paraissent ne prolonger que fort peu la survie des sujets en expérience.

De même, en 1918, Sugiura, signale que ces extraits antinévritiques, obtenus à partir de la levure, calment bien les crises de polynévrite des pigeons, mais n'empêchent pas ces animaux de mourir.

Cet ensemble de faits indique qu'il existe une vitamine B antinévrétique, distincte. Il est nécessaire, de rechercher la nature et le rôle des substances accompagnant ce facteur dans le « complexe » nommé « *vitamine B* ».

V. Le « bios » ou « vitamine de croissance des microorganismes » de Funk et Dubin et la « vitamine pellagreuse » de Goldberger sont d'autres facteurs hydrosolubles présentant de grandes analogies avec les vitamines B :

a) le « bios » de Wildiers ou « vitamine de croissance des microorganismes » de Funk et Dubin.

Williams en 1919, formule le premier l'hypothèse que le « bios » de la levure est identique au facteur B de croissance des animaux.

Funk et Dubin, en 1921, obtiennent partant de la levure de bière un produit concentré agissant sur le développement de la levure, et désignent cette substance avec la lettre D. Plus tard, la lettre D, désignera le facteur antirachitique.

b) la « vitamine antipellagreuse » de Goldberger :

En 1925, Goldberger et Tanner, envisagent l'existence d'une vitamine antipellagreuse, qu'ils nomment « facteur P-P » et dont ils reconnaissent la présence dans l'extrait de levure. Cette vitamine antipellagreuse sera à rapprocher d'une des deux vitamines nécessaires pour la croissance du rat. qui sont désignées par les auteurs anglais : les vitamines B₁ et B₂ ou par les auteurs américains : F et G.

Les deux vitamines B₁ et B₂ se trouvent dans la levure.

H. Chich et M. H. Roscoe ont trouvé dernièrement qu'un extrait alcoolique de la levure contenant la vitamine B₁, guérissait le rat des symptômes suivants : chute de poils, dermatite sur les pattes, les oreilles, le cou, qui sont dûs au manque de vitamine B₂. Il existe aussi dans la levure une vitamine B₃ c'est la « vitamine B₃ de Williams et Watterman » vitamine distincte des facteurs antinévritique et antipellagreux.

Coward, Key, et Morgan, désignent par B₄ un autre facteur nécessaire pour la croissance du rat, qui existe également dans la levure de bière.

VI. La vitamine B « d'utilisation nutritive » de Randoïn et Lecoq :

En 1924, Mme L. Randoïn, et H. Simmonet, ont émis l'hypothèse, qu'en l'absence de vitamines B, l'organisme devenant incapable d'utiliser les glucides absorbés, il se produirait une inanition partielle, état aggravé par l'accumulation de produits toxiques dérivés des glucides, par leur non utilisation » (crises de polynévrite).

VII. La vitamine « d'utilisation cellulaire » de L. Randoïn et R. Lecoq :

La vitamine d'utilisation nutritive se composerait, en réalité, de 2 facteurs distincts : une vitamine B, d'utilisation nutritive, et une vitamine B, d'utilisation cellulaire.

VIII. *Classification des vitamines hydrosolubles du groupe B.*

Un essai de classification tenté tout récemment (1929) par Seidell, Shermann, Levene, Mc Collum, conduit ces auteurs à admettre l'existence :

1° d'un « bios » facteur thermostable, favorisant la croissance rapide des cellules de levure.

2° d'une vitamine B antinévritique, thermolabile.

3° d'une vitamine G antipellagreuse, thermostable, Mme L. Randoin et R. Lecoq distinguent dans le groupe de vitamines hydrosolubles B :

1° la vitamine anti-névritique, thermolabile,

2° la vitamine d'utilisation nutritive, thermostable,

3° la vitamine d'utilisation cellulaire, thermostable, (peut-être identique au « bios »).

4° la vitamine antipellagreuse, à part, provisoirement que beaucoup d'auteurs rapprochent du

« bios » et qui, d'après Mme Randoin, serait plutôt très voisine, de la vitamine d'utilisation nutritive.

La « vitamine antipellagreuse »

Funk, avait le premier, soutenu l'existence d'une vitamine antipellagreuse, — s'appuyant surtout sur des faits d'ordre clinique —, sans pouvoir l'isoler. Cette vitamine siégerait dans la cuticule du grain de maïs. A l'appui de cette opinion, il insiste surtout sur les faits relatifs à l'extension de la pellagre, en particulier aux Etats-Unis depuis la consommation de la farine de maïs hautement blutée par les cylindres. Le procédé de la meule, en laissant dans la farine une partie de la cuticule, écarterait les manifestations pellagreuses. Jusqu'ici, il n'existait guère de faits expérimentaux plaidant pour ou contre l'existence d'une vitamine anti-pellagreuse. Les recherches de Lusksh, de Weill et Mouriquand, de Rondoni, etc., ne sont pas, en effet, parvenues à déterminer un syndrome pellagreu expérimental, nettement comparable à la maladie humaine.

En 1926, Georges Mouriquand présente à la Société de Biologie les résultats de ses expériences sur les cobayes : il donne au cobaye une ration équilib-

brée *contenant du maïs*, sa nutrition générale et cutanée reste excellente ; si on déséquilibre la ration en enlevant un de ses éléments (le foin contenant de l'azote, des sels, du liposoluble, etc.), on détermine le syndrome pellagreux. Ceci étant acquis, il s'agissait d'établir si le syndrome pellagreux s'installait uniquement avec la consommation de la farine de maïs privée de sa cuticule ou s'il apparaissait aussi, en cas de consommation de maïs *riche en cuticule*. Or les résultats ont été identiques dans les deux cas ; ils ont même observé les plus beaux syndromes pellagreux chez les cobayes consommant du *maïs complet*.

Le syndrome réalisé chez l'animal se rapprochait assez de la pellagre humaine, et Mouriquand conclut que : « *la cuticule du maïs ne contient aucune substance pellagreuse et, en tout cas, aucune substance préservant de la dystrophie cutanée due au maïs* » et plus loin : « la cuticule ne protège donc pas plus l'homme que l'animal contre l'action pellagrigène du maïs, et l'hypothèse d'une vitamine anti-pellagreuse siégeant dans cette cuticule, paraît devoir être écartée » (Mouriquand).

Mais les recherches, en 1925, de Goldberger et Tanner, admettent l'existence de la vitamine anti-pellagreuse, P—P que Funk, avait le premier soutenu, sans pouvoir l'isoler.

Les deux auteurs reconnaissent la présence dans

l'extrait de levure, de la vitamine antipellagreuse, qu'ils nomment « facteur P—P ». D'après eux, ce serait en l'absence de cette vitamine qu'éclateraient les troubles de la nutrition de la « black-tongue » du chien et de la pellagre humaine, et l'administration de la levure de bière guérit la pellagre.

La vitamine antipellagreuse est un principe thermostable, l'autoclave à 120°, maintenu durant 1 h. 1/2 - 2 heures, n'a que très peu ou point d'effet destructeur ; l'eau acidulée la dissout mieux que l'alcool à 80°.

On dose la vitamine antipellagreuse : par essais sur le chien, en guérissant le « black-tongue » par de la vitamine, dès que la température atteint 40°. Il faut le guérir, et que la guérison se maintienne sans rechutes au delà de neuf mois.

La vitamine antipellagreuse est connue sous le nom de « vitamine P—P de Goldberger », d'autres auteurs disent : vitamines G, et d'autres enfin : vitamine B₂. Elle présente des analogies avec les vitamines hydrosolubles du « groupe B », et son étude est rattachée avec les vitamines de ce groupe.

Goldberger et Wheeler admettent l'existence de deux facteurs hydrosolubles, nécessaires à la croissance et à l'entretien du rat ; ils désignent ces deux facteurs par les lettres F et G, tandis que les auteurs anglais par les lettres B₁ et B₂, aussi Goldberger et Wheeler pensent que la « vitamine antipellagreuse »

et peut-être un de ces deux facteurs, et précisément le facteur G, ou le facteur B₂, ce lien de la « vitamine antipellagreuse » avec l'un d'eux n'est pas absolument visible.

Tout récemment, Mme Randoin, pense que la vitamine antipellagreuse serait plutôt très voisine de la « vitamine d'utilisation nutritive » que du « bios » comme certains auteurs en pensent.

Théorie carencielle

Le terme de carence a été proposé par E. Weill et Mouriquand « soit pour désigner l'état d'un aliment privé de certains de ses éléments *ferments*, soit pour caractériser la maladie produite par l'ingestion des aliments carencés »... « Ces éléments ferments nutritifs peuvent être de l'ordre de la vitamine de Funk ou des amino-acides.

« D'autres ferments cellulaires existent sans doute, que nous ignorons encore. »

Dans un article, Mouriquand et Michel reprennent cette définition de la carence : « l'inanition est constituée par le manque d'apport des éléments nécessaires à l'organisme, pris dans leur ensemble, les éléments caloriques (hydrates de carbone, graisses) les éléments plastiques (albumines sels), et même les substances ferments ». « La carence, au contraire, consiste essentiellement dans la suppression complète ou relative de ces dernières seules (substances ferments). C'est donc une inanition si l'on veut, mais une inanition partielle, élective »...

Il en résulte d'après les auteurs précédents, que le propre de la carence serait : « la suppression complète ou incomplète des éléments ferments : vitamines, amino-acides, substances minérales ».

Le professeur Rathery a présenté au Congrès français de Médecine à Paris en 1922 un rapport sur les maladies par carence, dans lequel il a fait aux affirmations de Mouriquand les objections suivantes :

1° « La dénomination « d'éléments ferments » ne peut vraiment pas s'appliquer à la fois à des vitamines, à des amino-acides, et à des substances minérales ».

2° « Il semble impossible de scinder en deux catégories distinctes, les éléments indispensables de la ration, l'un comprenant les albuminoïdes, les graisses et les hydrates de carbone, l'autre les « éléments ferments » de Mouriquand. Tous les éléments d'une ration sont solidaires et la teneur en hydrates de carbone, protéines et graisses, est sous la dépendance de la quantité de vitamines fournies ».

3° « La carence résulterait pour Weill et Mouriquand, d'une suppression complète ou relative des substances ferments. Pareille distinction ne nous semble pas se rapporter à la généralité des faits ; s'il existe des carences isolées s'adressant aux seules « substances ferments » nous aurons à étudier des

carences mixtes et complexes se rapportant à la fois au manque de substances ferments » et d'aliments fondamentaux :

4° « La notion d'avitaminose est plus restreinte que celle de carence. Les avitaminoses doivent être rangées dans le groupe des maladies carence, mais elles n'en constituent qu'une partie ».

Dans son rapport, enfin, le professeur Rathery, distingue des :

1° *carences simples* qui portent uniquement soit sur les protéines, soit sur les graisses, soit sur les hydrates de carbone, soit sur les sels minéraux, ou sur les vitamines et des ;

2° *carences mixtes* qui résultent de l'association de la carence de deux ou plusieurs facteurs.

Nous avons pris ces dernières notions pour point de départ dans la division de la théorie carencielle de la pellagre, ainsi nous décrirons la théorie carencielle simple de la pellagre (c'est-à-dire la pellagre considérée comme une carence simple : comme une avitaminose isolée et comme une anacidaminose isolée) ensuite la théorie carencielle mixte de la pellagre (c'est-à-dire la pellagre considérée comme une carence mixte : comme une avitaminose + anacidaminose + carence des sels minéraux).

De même, disons-le dès maintenant, en trai-

tant en deux chapitres séparés la théorie de l'avitaminose et celle de l'anacidaminose, nous nous sommes conformé aux affirmations et aux conclusions de tous les auteurs qui pour défendre la théorie carencielle de la pellagre, se servent des termes avitaminose et de l'anacidaminose sans qu'ils fassent la moindre distinction entre les deux. Nous savons, en effet, que depuis Funk, et avec Röhmnn, les vitamines sont considérées par certains auteurs comme des acides-aminés et le fait d'avoir divisé notre exposé, comme il a été dit, aura pu être interprété, comme une confusion, des théories de notre part.

Ainsi dit, nous considérons la théorie carencielle de la pellagre comme une :

1° *Théorie de la carence simple :*

- a) théorie : avitaminose,
- b) théorie : l'anacidaminose,

2° *Théorie de la carence mixte :*

avitaminose + anacidaminose + sels minéraux, etc.

1°. — THÉORIE DE LA CARENCE SIMPLE :

A. — *Théorie de l'avitaminose :*

Funk a le premier rapproché la pellagre du béri-béri et cru que, pour le maïs comme pour le riz, les *vitamines* indispensables à l'organisme sont accumulées dans la partie la plus externe du grain. Lorsque cette portion contenant les vitamines est éliminée par la mouture ou détruite par la cuisson, l'aliment est dépourvu de la substance nécessaire à la vie, et l'organisme tombe malade. C'est à ce fait que l'on devrait, d'après *Funk*, attribuer la distribution géographique capricieuse de la pellagre, et les variations de sa gravité dans les régions où se consomme le maïs. Ceci dépendrait des différents systèmes de meunerie et de la quantité de vitamines qui demeure dans l'aliment. Les expériences faites sur les animaux d'après la théorie de *Funk* n'ont pas donné jusqu'ici pour le maïs et la pellagre des résultats probants, pouvant être comparés avec ceux qui ont été obtenus au moyen du riz pour le béri-béri. On peut encore moins affirmer le rapport qui existe entre la distribution géographique, et la gravité des cas de pellagre d'une part, avec les méthodes de mouture du maïs de l'autre ; cette affirmation de *Funk* est due seulement à une étude super-

ficielle de la question. Ainsi par exemple les paysans pauvres atteints de pellagre (en particulier en Roumanie) sont presque toujours des mangeurs de maïs complet, l'usage des cylindres permettant le haut blutage leur étant généralement inconnu. Et comme nous l'avons dit plus haut les expériences faites sur les animaux d'après la théorie de Funk n'ont pas donné des résultats probants, et nous ne faisons qu'attirer l'attention sur les expériences de Mouriquand dont nous avons parlé au chapitre de la vitamine antipellagreuse. L'auteur affirme : « que la cuticule ne protège donc pas plus l'homme que l'animal contre l'action pellagrigène du maïs, et l'hypothèse d'une vitamine antipellagreuse, siégeant dans cette cuticule, paraît devoir être écartée ». Tout récemment encore, des expériences sur le rat albinos furent faites par H. S. Thatcher, avec le Dr. Barnett Sure et Mlle Dorothy Walker, avec un régime sans vitamine G, (la vitamine G c'est la vitamine antipellagreuse qui existe dans la levure de bière). 64 animaux furent observés avec ce régime et 32 autres avec un régime normal, furent également observés. 27 sur les 64 développèrent de la dermatite, de l'ophtalmie, de l'arrêt de la croissance et du poids furent aussi constatés. Des variations, suivant les saisons, furent observées avec la dermatite. Les principaux changements pathologiques trouvés à œil nu, ou au microscope

furent, l'alopecie, l'ulcération de la peau avec hyperkératose, atrophie de la rate et du thymus, foie gras, hémorragie et congestion des intestins.

Un peu plus tard, le Dr Sure observa encore 61 rats albinos avec un régime *sans vitamine G* et conclut que les facteurs de croissance et les vitamines appelées antipellagriques n'étaient pas identiques.

Aussi, les auteurs concluent, d'après leurs expériences que *le manque de vitamine G, n'apporte pas une conclusion évidente de l'étiologie de la pellagre.*

Nous avons parlé de ces expériences récentes, parce qu'il faut montrer les relations que les auteurs pensent entre la pellagre et les autres avitaminoses, ainsi :

— *Funk*, nous avons vu, affirmait que la pellagre est en rapport avec l'absence d'une vitamine antipellagreuse.

— *Nightingale*, pense à la perte, *au cours de la mouture*, de quelque élément nutritif (vitamine?). Il utilise l'huile de foie de morue pour améliorer l'état des malades. Il s'agirait donc, d'après lui, d'une avitaminose A.

— *Voegtlin, Neil, Hunter*, après avoir constaté les bons effets produits par des extraits obtenus de foie ou de thymus, avancent que ces extraits agissent principalement par les vitamines A qu'ils renferment, car des extraits de levure et de riz (riches

en vitamines B) ne semble donner, d'autre part, aucun résultat favorable. Ils regardent la pellagre donc, comme une avitaminose A.

— *Wood*, de ses expériences sur les oiseaux, conclut d'une carence de facteur B, de même :

Goldberger admet qu'en l'absence de la vitamine B₂ (ou la vitamine G), la pellagre apparaît. En effet, il a montré que par l'administration de la levure de bière desséchée, la pellagre chez l'homme peut être guérie et la rechute empêchée (la vitamine B₂ existant dans la levure de bière).

L'administration de la levure qui a été efficace dans ces expériences, est une contradiction avec les résultats obtenus par *Voegtlin*, *Neil* et *Hunter* qui n'étaient pas favorables.

Goldberger et *Tanner*, en 1925, affirment que ce serait en l'absence de la vitamine P—P, qu'éclateraient les troubles de la nutrition de la black-tongue du chien et de la pellagre humaine. Cette vitamine existe dans l'extrait de levure et le muscle du bœuf.

Rondoni dit que la pellagre est en rapport avec une avitaminose C. Par conséquent, on voit que la pellagre, depuis les travaux de *Funk*, en 1912, a été considérée comme déterminée par le manque de la vitamine A. (*Nightingale*, *Voegtlin*, *Neill*,) B (*Wood*, *Goldberger* et *Wheeler*) P—P (*Goldberger* et *Tanner*) et enfin C (*Rondoni*).

McCarrison, considère la pellagre, le résultat d'une *insuffisance de vitamines* ou d'une mauvaise assimilation des protéines, conséquence d'un manque de vitamines, ou plutôt de deux faits intimement combinés.

Enfin *Bliss* croit que la pellagre ne doit pas être considérée comme une avitaminose. Il prétend qu'on trouve du fer dans les aliments contenant beaucoup de vitamines G, que le régime habituel des pauvres paysans manquait de fer. Il a, de plus, observé que chez les chiens nourris par le régime de Chittenden et Underhill (c'est-à-dire régime constitué par : biscuits de farine blutée, de pois, d'huile de coton) les accidents disparaissaient et tout revenait à la normale, par des injections intraveineuses de fer.

Sure, Smith ont trouvé eux aussi, de l'anémie chez les animaux (les rats) dont le régime manquait de vitamine G, anémie qui s'accompagnait des lésions de la peau analogues à celles de la pellagre humaine.

b) *Théorie de l'anacidaminose*

Déjà en 1856, Lussana propose sa théorie de l'aplastie neuro-musculaire, par suite d'une alimentation *trop pauvre en protéiques*, telle qu'un régime

à base de maïs, dans lequel l'azote est presque entièrement contenu dans la zéine, matière albuminoïde, qui ne contient ni glycocolle, ni lysine, ni tryptophane.

En 1870, *Calmarza* affirma que le maïs n'était nullement indispensable pour amener la pellagre, pour lui, la maladie provenait uniquement d'un régime défectueux, beaucoup trop végétal, ne fournissant pas la quantité d'azote nécessaire, pour les besoins humains.

Jobling et *Peterson*, dans leurs études sur l'épidémie de Nashville, notèrent qu'un certain nombre des cas sont survenus lorsque le régime était normal, au moins la moitié des cas se sont déclarés avec un régime pauvre en protéines et riche en hydrates de carbone.

Chittenden et *Underhill*, après avoir donné à des chiens un mélange de biscuits de farine blutée, de pois et d'huile de coton, observèrent au bout de quelques mois des symptômes ressemblant à ceux de la pellagre, chez l'homme : lésions cutanées, affections buccales, diarrhée.

Chick et *Hume*, en 1920, remarquèrent sur des singes de semblables éruptions, avec troubles digestifs, après avoir maintenu ces animaux, pendant un temps assez long, à un régime formé presque exclu-

sivement de maïs. Ensuite ils obtinrent d'assez bons résultats en donnant chaque jour à leurs animaux pellagreux une certaine dose de tryptophane.

Mais les lésions expérimentales obtenues par Chick et Hume sur les singes ne peuvent pas être avec certitude considérées comme pellagreuces.

Goldberger et Wheeler firent d'avril à octobre 1915 sur l'homme, à la ferme Rankin du pénitencier du Mississipi l'expérience la plus remarquable : ils réussirent à produire la pellagre chez six prisonniers adultes qui consentirent à absorber chaque jour une ration fournissant de 2.500 à 3.500 calories, et composée de maïs dégermé, de farine de blé hautement blutée, de riz poli, de bouillon, de graisse de porc, de sucre, de choux, de café et sel à volonté. Les premiers symptômes apparurent dès le second mois de ce régime spécial, l'érythème débuta au scrotum, puis au dos de la main. Mais les conclusions de Goldberger ne sont pas certaines. La dermatose déterminée chez les prisonniers a été mise en doute, c'est-à-dire tous les auteurs ne s'accordent pas à voir dans cette dermatose, une dermatose pellagreuse. Parmi eux, surtout Mac Neal affirme que les conclusions de Goldberger sont incertaines.

Osborne et Mendel ont établi par des recherches que la pellagre est déterminée par le maïs, dont la zéine, en se décomposant, ne fournit ni lysine, ni tryptophane ou glycocolle.

Goldberger et *W. F. Tanner* ont expérimenté de nouveau sur l'espèce humaine, dans le Sanatorium de l'Etat de Georgia, asile d'aliénés du Sud des Etats-Unis. Les sujets — femmes de race blanche et de race noire — avaient déjà souffert de la pellagre, mais étaient parfaitement guéries depuis un certain temps. Toutes ces femmes reçurent une ration, de valeur énergétique largement suffisante, comprenant des céréales (maïs, blé, riz) quelques légumes secs et une petite quantité de bœuf. Comme il est reconnu que le lait possède vis-à-vis de la pellagre, une valeur thérapeutique et prophylactique, les auteurs voulurent savoir si cette valeur était due aux éléments minéraux qu'il renferme. Ils donnèrent donc chaque jour, à un premier groupe de femmes, un supplément minéral correspondant à la quantité de matière inorganique existant dans un litre de lait entier, avec en plus, deux gouttes de sirop d'iodure de fer. Cependant, au bout de quelques mois, sur trois femmes blanches et deux noires, on vit apparaître l'érythème cutané de la pellagre.

1° le supplément minéral n'avait donc pas eu d'action préventive.

Quant au deuxième groupe, il reçut, chaque jour, le même mélange de sels et en outre, une quantité importante de vitamines A + C, sous for-

me d'huile de foie de morue et de jus de tomates ; le facteur B existant déjà en quantité largement suffisante dans les aliments choisis, un excès des vitamines était donc régulièrement fourni aux sujets. Malgré toutes ces additions, après trois à quatre mois, on vit apparaître les lésions pellagreuses chez cinq femmes de race noire.

2° le supplément vitaminique n'avait pas eu non plus d'action préventive :

Les recherches intéressantes de Goldberger et Tanner semblent bien indiquer qu'une déficience minérale pas plus qu'une déficience vitaminique n'intervient pas dans l'érythème pellagreux. Goldberger et Tanner concluent donc que la carence en protéiques (en acides aminés) est la première cause de l'érythème cutané de la pellagre. Aussi les auteurs notent une amélioration des lésions cutanées sur deux sujets humains, après ingestion quotidienne d'une petite quantité de cystine, ou sur un troisième individu après ingestion de 1 gr. de cystine + 2 gr. de tryptophane, pendant 31 jours. Mais bien avant les recherches de Goldberger la commission d'Illinois a montré que la pellagre diminue dans certains hôpitaux lorsque la consommation de la viande était augmentée. On sait que la viande joue un rôle préventif de la pellagre. Les faits s'expliquent par la richesse de la viande en protéines.

En 1923, Mme *Randoin* considère que la dermatose pellagreuse se produit, parce que tous les acides aminés (cystine, tryptophane) indispensables ne sont pas présents dans la ration ou n'existent pas en quantités suffisantes. Il semble aussi, d'après Mme *Randoin*, que pour la production de la dermatose pellagreuse, la qualité du facteur protéine serait primordiale, mais la quantité l'importe également : une certaine ration de lait, de fromage, ou de bœuf ajoutée au régime : maïs + riz + pois, peut préserver de la pellagre, tandis qu'une ration deux fois moindre ne possède pas ce pouvoir.

Enfin, il est possible que la pellagre soit une maladie carencielle, mais cette carence ne provient pas du manque de protéines dans la ration alimentaire, mais d'un défaut d'assimilation des protéines. Ainsi récemment, en Roumanie, Ahtnasiu, Painfil, Stavresco, estiment que les matières amylacées et albuminoïdiques des haricots blancs et du maïs, sont plus difficiles à digérer que celles de la viande et du pain. Il y aura alors dans la pellagre, un défaut d'assimilation des protéines, avec une perte considérable des protéines qui sont éliminées en grande quantité, dans les urines on trouve de l'indican, provenant des protéines, qui, non digérées, subiraient dans le gros intestin la putréfaction bactérienne.

Le professeur Rathery a traité cette question au

Congrès français de Médecine, en 1922 et il considère deux facteurs « secondaires » de la carence :

1°) *un défaut d'assimilation* : l'aliment est fourni en quantité suffisante, mais il n'est pas digéré, et il sera éliminé par le tube digestif ;

2°) *variabilité des besoins de l'organisme* : les besoins ne sont pas identiques pendant toute la vie : la croissance, l'allaitement.

2° *Théorie de la carence mixte*

La notion des carences mixtes va se substituer à celle de carences simples envisagées avec la théorie de l'avitaminose ou avec la théorie de l'anacidaminose. Déjà, en 1918, McCollum Simmonds, Parsons, ayant expérimenté sur des rats, avaient prétendu que la pellagre, est due à une insuffisance dans le régime des 3 principes alimentaires : vitamines A, éléments minéraux, substances protéiques.

En 1920, Goldberger et Wheeler affirment que : les défauts essentiels de l'alimentation maïdique produisant la pellagre, consistent dans :

1°) des protéines physiologiquement défectueuses ; (le maïs renferme des protéines incomplètes — la zéine — ne renferme ni tryptophane, ni lysine, ni glycocolle, qui sont des acides aminés nécessaires

pour la croissance, quant à la glutéline, elle est plus complète, mais elle ne forme que 3,15 pour 100 gr. de farine) ;

2°) la ration minérale (P, Ca, Mg) en faible proportion (le maïs est pauvre en ces minéraux) ;

3°) une quantité insuffisante des vitamines A (le maïs est pauvre en vitamines A + C).

Mais Goldberger, modifie plus tard le troisième point ; il manquerait non pas une vitamine A, mais peut-être une autre vitamine à rechercher et à déterminer.

En 1923, Mme L. Randoin, conclut à la suite des expériences de Goldberger en considérant la pellagre comme une « anacidaminose » spéciale, produite par l'absence dans le régime habituel, d'un ou plusieurs acides aminés bien déterminés, (tryptophane, cystine) affection principale, sur laquelle viendraient se greffer, les effets, d'une ration déséquilibrée (trop riche en hydrates de carbone) ainsi que ceux d'une ou de plusieurs avitaminoses (A principalement) et d'une carence de certains minéraux.

En 1926, Mouriquand présente à l'Académie des Sciences la réalisation expérimentale du syndrome pellagreux, et considère que la décortication privait le maïs non pas d'une vitamine « spécifique » mais de substances minimales diverses : albuminoïdes,

sels minéraux, facteurs hydro et liposoluble. Il a fait deux catégories d'expériences.

I. — Dans la première, les cobayes ont été soumis au régime maïdique, (maïs complet ou bluté + foin + jus de citron cru) avec ration comprenant la vitamine C, la vitamine liposoluble, les éléments azotés et minéraux indispensables, capables de maintenir l'équilibre nutritif normal. La moitié des animaux ainsi alimentés ont été soumis aux rayons ultra-violet, les autres, non.

II. — Dans la deuxième catégorie, les animaux ont été soumis à un régime comportant du maïs (complet ou bluté) et la vitamine C (pour éviter le scorbut) type de régime déséquilibré, non scorbutigène.

Les uns ont été soumis aux rayons ultra-violet, les autres, non.

Les animaux irradiés ou non ont présenté les mêmes manifestations.

Dans la première catégorie : les animaux (maïs + régime équilibré) ont conservé une nutrition générale excellente, sans aucun trouble cutané (poil lisse, de bel aspect, sans épilation) ni osseux (pas de scorbut).

Dans la deuxième catégorie (maïs + régime déséquilibré, non scorbutigène) les animaux ont six fois sur sept, présenté, à partir du 18^e au 20^e jour,

une épilation marquée débutant généralement par l'abdomen, s'étendant au thorax, au cou, aux cuisses, et chez certains, aux deux-tiers des téguments, avec selles liquides, chute de poils, sans scorbut.

Enfin : les animaux au maïs complet ont présenté la même épilation (parfois même plus intense) que ceux au maïs finement bluté.

L'auteur conclut : « le pouvoir pellagrogène du maïs (sa toxicité) s'exerçait seulement en présence d'un régime partiellement déséquilibré, l'équilibre alimentaire écartant cette action (toxique) pathogène » (Mouriquand, Acad. des Sciences, 1926).

En 1928, *Djemil Saïd* a fait l'expérience suivante^o : il nourrit des souris blanches tantôt au riz pur, tantôt avec certains suppléments, pour empêcher la mort qui arrivait souvent trop vite (au bout de 15 à 20 jours) avant l'apparition de n'importe quel symptôme, les souris n'étant pas granivores de nature. On constatait chez ces bêtes la chute de poils et parfois de la queue même, l'état scléreux de la tête, avec dessèchement des oreilles qui devenaient blanc-nacré comme du parchemin, le rétrécissement des fentes palpébrales, suivi de la xérophtalmie et de la perte complète des yeux, des macules pytyriasiques, de l'hémiplégie souvent gauche, l'incurvation de la colonne vertébrale avec une convexité supérieure. Boursoufflées et sclérosées, ces souris succombaient dans un délai de 4 à 6 jours, après les

premiers symptômes. L'auteur voit dans tous les symptômes observés chez les souris, une grande analogie avec ceux de la pellagre. Comme dans les expériences de Mouriquand, n'importe quel déficit alimentaire, peut donner lieu aux érythèmes et à la chute des poils. L'auteur soutient la théorie non seulement avec des expériences de laboratoire, mais avec des faits cliniques, avec des constatations sur l'apparition de la pellagre dans des conditions spéciales, avec des expériences sur les hommes. C'est ainsi que l'auteur constate qu'à Beyrouth, la pellagre n'a commencé qu'aux derniers temps de la guerre mondiale, et cela chez la classe pauvre, qui ne pouvait se procurer ni viande, ou beurre, ni fruits, ni légumes, ces denrées étant devenues trop chères. C'est alors aussi que d'autres manifestations carencielles apparurent, entre autres les œdèmes des membres inférieurs, la diarrhée séreuse, la kératose pilaire, signe précurseur de scorbut chez les carencés. Toutes ces manifestations s'observaient chez les pauvres à l'exclusion de la classe aisée. Parfois, l'auteur a constaté une héméralopie, soit que l'héméralopie précédait très souvent les manifestations pellagreuces, soit qu'elle constituait, à elle seule, tout le tableau de carence. Fait digne d'attention, les malades ayant été alimentés à temps la carence n'a, pour ainsi dire, pu évoluer chez eux, et ils en ont été rapidement guéris.

Dans un ordre de faits différent, Djemil Saïd soutient avec des expériences faites sur l'espèce humaine, la théorie : Ainsi, il a *soigné des malades* avec une nourriture riche en diverses vitamines, contenant en même temps les divers amino-acides nécessaires. Or, il a eu un résultat positif : de 25 % qu'elle était, la guérison de ses malades s'était élevée à 83 %. Outre l'effet curatif obtenu par un régime approprié, il a constaté son effet préventif. Ainsi, dans son service, il a trouvé 79 malades qui présentaient diverses manifestations carencielles. Parmi eux, deux étaient pellagres. Ayant appris qu'ils étaient nourris depuis quelques semaines par une ration de 1.700 calories composée de pain, riz, haricots secs, sans beurre, sans légumes, ou fruits, et presque pas de viande, il parvient à améliorer la ration en y ajoutant des tomates des pommes de terre, de la viande et d'autres légumes. Le bon résultat ne se fit pas attendre : ni pellagre, ni autres manifestations durant les 5 mois suivants. En effet, Goldberger montra que le régime pellagrigène paraît être surtout végétarien et hydrocarboné et que, complété par du lait, fromage, beurre et œufs, préserve contre la pellagre, mais on ne peut que voir dans ce régime, le manque de vitamines plus que des diverses protéines. Djemil Saïd conclut dans des termes analogues à ceux de Mme L. Randoin et de Mouriquand : « d'après ce que nous avons constaté,

la « vitamine B » a dû être complétée et du facteur liposoluble et des diverses protéines, de sorte que la vitamine A aussi n'a pas, non plus, suffi à elle seule ; ainsi, nous nous écartons partiellement de l'idée de Goldberger en ce que nous ne sommes pas pour une seule vitamine, comme par exemple sa vitamine P—P, ou celle dite G des autres auteurs, et nous sommes d'accord, quand au reste, et avec lui et avec toutes les idées de Mouriquand, comme nous nous éloignons des idées de Underhill et Mendel en ce qui concerne la prépondérance que ces auteurs veulent donner aux carotinoïdes identiques à la vitamine A qui, elle aussi, toute seule, n'a pas été active dans nos constatations. Nous soutenons l'étiologie vitamino-carencielle, avec une préférence donnée aux deux groupes A + B à la fois » (Djemil Saïd).

*
* *

Il résulte, d'après l'exposé de ces trois théories de l'avitaminose, de l'anacidaminose et de la carence mixte que la pellagre peut se présenter comme deux syndromes distincts :

1° Celui qui représente une réaction de l'organisme, se produisant par suite de l'absence de certaines substances déterminées (effet toxique) : c'est le complexe cutané, avec ou sans légères manifestations subjectives.

2° Celui qui résulte d'une mauvaise nutrition, d'un métabolisme défectueux ou *pellagra sine pellagra* (c'est-à-dire l'existence des troubles viscéraux, sans l'existence des lésions cutanées).

CONCLUSIONS

La pathogénie de la pellagre n'est pas encore élucidée, la cause de cette maladie nous reste toujours mystérieuse, mais des théories ont été émises depuis la première description de la maladie et la discussion reste ouverte sur son origine.

Les théories qui ont été émises sont les suivantes :

1° *Théorie de l'aplastie neuro-musculaire de Lussana :*

La pellagre est la conséquence d'un défaut de l'aplastie neuro-musculaire, mais en réalité la cause est une consommation du maïs, pauvre en matière azotée.

2° *Théorie toxico-zéiste de Lombroso :*

d'après laquelle la pellagre est due à une intoxication par les toxines du maïs :

a) soit que ces toxines sont élaborées par des

champignons qui parasitent sur la graine du maïs,

b) soit que : ces toxines dérivent de la décomposition de la zéine, c'est-à-dire sont des toxines propres au maïs.

3° *Théorie parasitaire* : de Ceni, Tizzoni, Sambon, etc, d'après laquelle la maladie est déterminée par des champignons qui se trouvent dans l'organisme des pellagres (Ceni), soit qu'elle est due à un protozoaire qui est inoculé aux malades par l'intermédiaire d'un insecte : un Simulidé (Sambon.)

4° *Théorie infectieuse* :

la maladie est considérée comme ayant une origine infectieuse, parce qu'elle se présente avec des symptômes analogues aux maladies infectieuses, et divers auteurs croient avoir trouvé l'agent infectieux.

5° *Théorie photodynamique* :

la pellagre est déterminée par la sensibilisation aux rayons solaires de l'organisme humain, sous l'influence des substances fluorescentes, de provenance maïdique.

6° *Théorie carencielle* : la maladie est due à une :

a) *carence simple* : c'est-à-dire à une carence

dans le maïs décortiqué soit d'une « vitamine anti-pellagreuse », soit des acides aminés,

ou à une b) *carence mixte* : c'est-à-dire à une carence dans l'alimentation portant sur les vitamines, sur les acides aminés, sur les sels minéraux à la fois.

A notre avis, il faut être éclectique pour s'expliquer au mieux la pathogénie de la pellagre et nous considérons :

1° *la théorie toxique*, c'est-à-dire la théorie qui fait de la pellagre une intoxication, comme seule admissible, aussi bien qu'une théorie toxi-infectieuse. Mais qu'aussi :

2° *la théorie de l'avitaminose*, c'est-à-dire une théorie qui soutient que l'origine de la maladie est dans une carence de la « vitamine antipellagreuse » dans l'alimentation, doit être conservée comme probable ou possible à nous expliquer bien des choses dans la pathogénie de ce mal mystérieux, qu'est la pellagre.

Vu : *Le Doyen*,
BALHAZARD.

Vu : *Le Président*,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BABES. — La peau dans la pellagre. Soc. de Biologie, page 919. 1923.
2. — Substances photodynamiques et pigments dans la pellagre. oSc. de Biologie (1923, p. 916).
3. BABES et Mlle E. MANICATIDE. — Pathogénie de la pellagre. (Bull. de l'Académie de Médecine de Paris) (p. 170. 31 Juillet 1900).
4. BORY. — Contribution à l'étude de la pellagre. Progrès Médical, p. 461, 1920.
5. BOUCHARD. — Recherches nouvelles sur la pellagre, 1862.
6. BALLIF et ORNSTEIN. — Le cholestérol dans la pellagre aiguë. Soc. de Biologie (p. 234, 29 Janvier 1932).
7. BALLIF, RENNESCU, REZNIC. — Contribution à l'étude du sang dans la pellagre. Soc. de Biologie, p. 1556 XCV. 1926.
8. BALLIF, GHERSCOVICI. — La réserve alcaline et la calcémie dans la pellagre. Soc. de Biologie, p. 393 XCVIII. 1928.
9. BALLIF, GHERSCOVICI. — Le PH du plasma sanguin et du liquide céphalo-rachidien dans la pellagre. Soc. de Biologie (p. 1187. XCIX. 1928).
10. Bulletin de la Société d'Hygiène alimentaire. Masson et Cie. N° 1932. 1931. 930.
11. CORDIER. — Thèse de Lyon Contribution à l'étude étiologique de la pellagre, 1921.
12. CORMAO. — « Etude anatomo-pathologique et pathogénique sur le syndrome pellagreu ». Thèse, Paris, 1901.

13. DJEMIL SAÏD. — Pathogénie de la Pellagre (Lyon Médical, N° 52, Décembre 1928).
14. FUNK. — Die Vitamine und die Avitaminosen. Wiesbaden, 1914.
15. GOLDBERGER et TANNER. — Pellagra. Publ. Health. Rep. p. 54, 1925.
16. GOLDBERGER et TANNER. — Study of the treatment and prevention of pellagra. Publ. Health. Rep. Janv. 1924.
17. GOLDBERGER et WHEELER. — Pellagra. Publ. Health. Rep. p. 2673. 1920.
18. GUILLAIN, MOLLARET et LEREBoullet. — Un cas français de pellagre, avec paraplégie. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, p. 597-604, Avril 1931.
19. GATE et P. MICHEL. — Un cas d'érythème pellagroïde. Lyon Médical, p. 465, 1929.
20. GOUGEROT, MEYER et UHRY. — Pellagre et érythème pellagroïde. Archives Dermato-Syphiligraphiques, T. I., p. 745. Décembre 1929.
21. HARRIS. — Pellagra. Journ. Am. ass., p. 1948. 1913.
22. HARVEY S. Thatcher. — Pellagra Etiology (Modern theories) and pathologic anatomy. American Medical Association, Chicago.
23. — Etude expérimentale de la relation entre la pellagre et l'avitaminosis : Revue de Médecine et d'Hygiène tropicale. N° Juillet-Août, 1931.
24. IBRAHIM SABRY. — Chemical nature of « pellagra toxin ». The Lancet, p. 1020-1022, 7 Nov. 1931.
25. JOBLING et PETERSON. — Journ. Infect. dis. p. 501. 1916.
26. JAUSION. — Les dermatoses par sensibilisation à la lumière. arPis-Médical, 12 Fév. 1927.
27. KAUFFMANN-COSLA, PARHON-STEFANESCU & O. VASILCO. — Experimentelle Untersuchungen über die Stoffwechselstörung bei der Pellagra und ihre Beeinflussung durch Insulin. Deutsches Arch. f. Klin. Med. 172. 145-153-1931.

28. LOMBROSO. — Trattato profilattico clinico della pellagra. Torino 1892.
29. MOURIQUAND et MICHEL. — La pellagre, maladie par carence. (Journal Médical Français, p. 17, 1920).
30. MOURIQUAND. — Les maladies par carence. Traité de Ser-gent, Ribadeau-Dumas, Babonneix.
31. — Syndrome pellagreuX, réalisation expérimentale (Acad. des Sciences, p. 347, 1^{er} Février 1926).
32. — La vitamine antipellagreuse. Soc. de Biologie, p. 498. 1926.
33. MOURIQUAND et WEILL. — Pathogénie de la pellagre. Lyon Médical, Avril 1918.
34. MOURIQUAND. — Maïs cru, stérilisé, décortiqué. Soc. de Biologie, p. 372, Avril 1917.
35. — Les diéto-toxiques. Presse Médicale, 1^{er} Mai 1926, p. 545.
36. MICHELEAU P.-E. — Sur un cas de pellagre. Concours Mé-dical, N° 50 II.XII. 1932.
37. MARTINEZ. — De l'étiologie de la pellagre. Thèse, Paris, 1911.
38. NICOLAS et JAMBON. — Contribution à l'étude de la pella-gre et du syndrome pellagreuX. Annales de Dermatolo-gie et Syphiligraphie, p. 385, Juillet-Août-Septembre 1908.
39. NICOLAS et GATE. — Etiologie de la pellagre. Lyon Médi-cal, N° 23, 1921.
40. NICOLAS et MOUTOT. — Sur un nouveau cas de pellagre. Lyon Médical, 23 Juin 1912.
41. — NICOLAS et FROMENT. — Un nouveau cas de pellagre. Lyon Médical, 4 Juin, p. 464-1929.
- 41 bis. NAGUI ERFAN SEIF-EL-NASR. — Contribution à l'étude de la pellagre. Thèse de Paris, 1930.
42. ORNSTEIN. — La cholestérinémie dans la pellagre. Soc. de Biologie. p. 793, 1925.

43. PERRONCITO. — La pellagre. *Traité de médecine de Vidal, Roger, Teissier.*
44. RATHERY. — Traitement préventif et curatif des maladies par carence. *Congrès français de Médecine. Paris, 1922.*
45. RANDOIN (Mme). — Etiologie de la pellagre. *Bull. Soc. d'Hyg. alim., p. 364. 1923.*
46. RANDOIN et LECOQ. — Les vitamines hydrosolubles du groupe B. *Bull.Soc.Chim.Biologique, N° 6, p.745, 1929.*
47. RANDOIN et H. SIMONNET. — Les vitamines. 1 volume, *Collection de Biologie chez A. Colin, Paris.*
48. ROGER. — Vitamines et Avitaminoses. *Traité de médecine Teissier, Vidal, Roger.*
49. SMITH. — The influence of solar rays on metabolism *Arch. Inter. Med. 48 : 907-1.063. Nov. 1931.*
50. SIMONNET. — Les vitamines et les avitaminoses. *Paris Médical, p. 485. N° 21. 1931.*
51. TURNER H.-R. — Pathologic-physiology of pellagra. *j. Clin. Investigation 10. April 1931.*
52. VOLPINO. — Pellagre. *Riforma Medica, p. 565, 1926.*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
OBSERVATION PERSONNELLE	12
<i>Exposé historique des théories pathogéniques de la pellagre</i>	18
<i>Théorie aplastique de Lussana</i>	24
<i>Théorie toxico-zéïste</i>	28
a) intoxication par des toxines élaborées par des champignons parasites sur le maïs	28
b) intoxication par les toxines propres au maïs	35
<i>Théorie infectieuse</i>	38
<i>Théorie parasitaire</i>	42
<i>Théorie photodynamique</i>	48
a) la substance fluorescente	52
b) le pigment de la pellagre	54
c) le pigment et les lipoides	55
<i>Aperçu sur les vitamines</i>	60
<i>Aperçu sur les vitamines du groupe B.</i>	63
<i>La « Vitamine antipellagreuse »</i>	69
<i>Théorie carencielle</i>	73
A. Théorie de la carence simple	77
a) Théorie de l'avitaminose	77
b) Théorie de l'anacidaminose	81
B. Théorie de la carence mixte	87
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	99

